PROF. G. BANTI

ENDOCARDITI

E

NEFRITI

FIRENZE
STABILIMENTO TIPOGRAFICO FIORENTINO
VIA SAN GALLO, N. 33
—
1895

PROF. G. BANTI

ENDOCARDITI
E
NEFRITI

FIRENZE
STABILIMENTO TIPOGRAFICO FIORENTINO
VIA SAN GALLO, N. 33
—
1895

A CHI VORRÀ LEGGERE

Nei primi mesi di ciascun anno scolastico sono solito nelle mie lezioni di presentare ed illustrare il maggior numero possibile di pezzi patologici, che in abbondanza mi sono forniti dalle necroscopie e dagli esercizii di tecnica e diagnostica anatomo-patologica. Nei mesi più caldi, quando i cadaveri divengono più scarsi, ho l' abitudine di consacrare una parte della lezione nel trattare le malattie di alcuni organi, scegliendo a preferenza quegli argomenti, intorno ai quali ho avuto modo durante l' anno di dimostrare una più ricca e completa casistica.

Nell' anno 1894 ho così parlato dell' infezione tifica, dell' arteriti, endocarditi, nefriti. Le lezioni relative furono con grande cura raccolte dagli Aiuti Dott. F. Malenchini e Dott. S. Dessy, ai quali sono lieto di esprimere i miei ringraziamenti per la diligente opera loro. Sono le lezioni sull' endocarditi e nefriti, che ora mi sono deciso a pubblicare.

A chi vorrà leggerle ricordo che non deve in esse cercare un trattato scientifico. Il compito che mi pre-

figgo in queste lezioni è quello di esporre ai miei Scolari in modo chiaro e conciso lo stato attuale delle nostre cognizioni intorno ad un argomento di anatomia patologica, senza però costringermi nei limiti d'un semplice relatore dell' altrui dottrine, anzi portando nello svolgimento del soggetto quel modestissimo contributo, che è frutto della mia esperienza e di ricerche personali.

Nelle mie lezioni poi sono solito a non separare mai lo studio della lesione da quello delle cause che l' hanno provocata. Così facendo, credo di rimanere fedele alle sane tradizioni della Scuola anatomo-patologica Italiana e del suo illustre fondatore, il Morgagni, il quale volle intitolare l' aureo suo libro: *De sedibus et causis morborum.*

INDICE

A CHI VORRÀ LEGGERE ..... Pag. 3

Endocarditi.

Lezione prima 9

SOMMARIO. — Classazione delle endocarditi. — I due tipi anatomo-patologici, *vegetante* o *verrucoso* e *ulceroso*. — Anatomia patologica macroscopica dell'*E. vegetante* e della *ulcerosa*. — Istologia normale e circolazione dell'endocardio. — Istologia patologica dell'*E. vegetante*: processo di guarigione.

Lezione seconda 17

SOMMARIO. — Istologia patologica dell'*E. ulcerosa*. — Fasi istopatologiche del processo endocarditico studiato nell'*E. sperimentale*. — Analogia del processo istopatologico nell'*E. vegetante* e nell'*ulcerosa*.

Lezione terza 25

SOMMARIO. — Etiologia delle endocarditi. — Brevi cenni storici. — Resultati degli esami batteriologici. — Quali sono i batteri più comuni nelle endocarditi. — Esame critico di alcuni resultati batteriologici: endocardite da *bac. coli comm.*, da *bac. typhi abd.*, *tubercolare*, *gonococcica*.

Lezione quarta 35

SOMMARIO. — Lesioni dell'endocardio simulanti l'endocardite. — Dimostrazione della natura infettiva dell'endocardite: endocardite sperimentale. — I batteri nei due tipi anatomo-patologici dell'endocardite. — Endocarditi *primitive* e *secondarie*.

Lezione quinta 45

SOMMARIO. — Critica delle varie classazioni delle endocarditi. — Classazione fondata sull'etiologia. — I tipi anatomo-patologici: perchè il nome di *E. verrucosa* sia preferibile a quello di *E. vegetante*. — Vie dell'infezione nell'endocardite. — A che possa attribuirsi il diverso decorso anatomo-patologico e clinico delle endocarditi.

Nefriti.

Lezione prima 55

SOMMARIO. — Nozioni fondamentali sull'istologia del rene: corpuscolo del Malpighi e tubuli renali — stroma connettivale — secrezione orinaria — albuminuria.

Lezione seconda 65

SOMMARIO. — Cenni storici sulle nefriti. — Anatomia patologica generale delle nefriti. — Lesioni degli epiteli: tumefazione torbida, degenerazione vacuolare, grassa, necrosi ialina, disfacimento granulare. — Glomerulite acuta: desquamativa, emorragica, trombizzante, proliferante, essudativa. — Rapporti della glomerulite acuta con la flogosi.

Lezione terza ..... Pag. 77

Sommario. — Sclerosi glomerulare.— Lesioni dello stroma renale: edema: infiltrazione leucocitica o parvicellulare; infiltrazione fibroblastica; iperplasia del connettivo e nefrite interstiziale. — Cisti renali. — Estensione delle lesioni nelle nefriti. — Cilindri renali.

Lezione quarta 89

Sommario. — Patologia speciale delle nefriti; confronto tra le malattie renali e l'epatiche. — Rene cardiaco molle e duro. — Arteriosclerosi renale: diversi aspetti dei reni arteriosclerotici: modificazioni istologiche: gravità ed importanza della malattia.

Lezione quinta 99

Sommario. — Lesioni renali dipendenti da ostacoli all' escrezione dell' orina: idronefrosi e cirrosi da causa meccanica.— Nefriti purulente: ematogene o pioemiche: ascendenti o pionefrotiche. — Nefriti ematogene e ascendenti.— Nefriti tossiche per eterointossicazione e per autointossicazione. — Nefrite da cantaridina. — Nefrite saturnina.

Lezione sesta 111

Sommario. — Nefrite da sublimato — altre nefriti per eterointossicazione. — Nefrite gottosa — altre nefriti per autointossicazione. — Considerazioni sulle nefriti tossiche. — Nefriti infettive. — Nefriti infettive secondarie acute. — Tipi anatomici dei reni nelle nefriti infettive: rene iperemico puro e attenuato; rene iperemico emorragico; grosso rene variegato; grosso rene emorragico; grosso rene bianco molle e duro: lesioni istologiche proprie dei varii tipi.

Lezione settima 123

Sommario. — Nefrite scarlattinosa iniziale e tardiva. — Nefrite pneumonica o diplococcica. — Nefrite difterica. — Nefrite tifica. — Nefrite lieve e grave delle malattie infettive. — Lesioni degli epiteli renali nelle malattie infettive con integrità dei glomeruli. — Patogenesi delle nefriti infettive: loro origine tossinica — da quali parti del rene si eliminino le sostanze tossiche. — Esiti delle nefriti infettive secondarie acute: morte, guarigione, passaggio allo stato cronico. — I due tipi clinico-anatomici delle nefriti divenute croniche: grosso rene bianco e piccolo rene granuloso.

Lezione ottava 135

Sommario. — Se i grossi reni bianchi e i piccoli reni granulosi rappresentino stadi più avanzati delle nefriti infettive secondarie. — Perchè una nefrite infettiva acuta divenga cronica. — Nefriti infettive acute primitive. — Nefriti croniche nella tubercolosi, malaria, ecc.—Nefrite della gravidanza: sua patogenesi. — Nefriti primitive acute e croniche.

Lezione nona 149

Sommario. — Considerazioni generali sulle nefriti ematogene e sul processo nefritico locale.— Parte che la flogosi prende nelle nefriti. — Rapporti tra le lesioni renali e i sintomi delle nefriti. — Gli esiti delle nefriti: come debba considerarsi l' iperplasia connettivale nelle nefriti croniche. — Classazione delle nefriti : cosa debba pensarsi dei nomi di nefrite parenchimatosa e interstiziale. — Classazione fondata sull' etiologia.

ENDOCARDITI

LEZIONE PRIMA

SOMMARIO. — Classazione delle endocarditi. — I due tipi anatomo-patologici, *vegetante* o *verrucoso* e *ulceroso*. — Anatomia patologica macroscopica dell' *E. vegetante* e della *ulcerosa*. — Istologia normale e circolazione dell' endocardio. — Istologia patologica dell' *E. vegetante:* processo di guarigione.

Vi ho mostrato fino ad oggi un numero sufficiente d' endocarditi perchè Voi abbiate potuto vedere i diversi aspetti sotto i quali la malattia si presenta. È ora venuto il momento di passare dall' analisi alla sintesi e di studiare con maggiori particolari l' argomento.

L' endocardite è stata classificata in modi differenti: per l' apparenze anatomo-patologiche macroscopiche in *vegetante* o *verrucosa* e in *ulcerosa* o *difterica*; clinicamente in *semplice* o *reumatica* e in *maligna* o *tifoide;* partendo dal concetto dell' etiologia in *semplice* o *reumatica* ed in *infettiva*. Più tardi, riconosciuto che tutte l' endocarditi erano di natura infettiva, venne divisa in *infettiva semplice* ed *infettante*. Finalmente, secondo il decorso, in *acuta*, *subacuta* e *cronica*. Queste divisioni non sono però molto esatte e noi vedremo come non corrispondano troppo alla realtà dei fatti.

Macroscopicamente le lesioni dell' endocardite si presentano sotto due tipi differenti. Uno di tali tipi, che costituisce la endocardite detta *vegetante* o *verrucosa*, è caratterizzato dalla presenza di escrescenze o vegetazioni sullo endocardio. Queste variano per volume da un chicco di miglio ad una nocciola e ad una noce; sono molli, friabili, di colorito grigiastro o grigio roseo, a superficie irregolare simile a quella dei papillomi; ta-

lora sono ricoperte da veri coaguli cruorosi o fibrino-cruorosi, riconoscibili per l' aspetto ed il colorito. Sono adese all' endocardio e cercando di asportarle colla raschiatura si staccano, ma, nel punto in cui aderivano, l' endocardio rimane lacerato: quivi si osserva una ulcerazione irregolare, scabra, la quale si approfonda più o meno nel tessuto dell' endocardio stesso.

L' altro tipo è quello della endocardite chiamata *ulcerosa*. Come dal nome stesso viene indicato, si trova sull' endocardio una vera ulcerazione, la quale distrugge più o meno profondamente il tessuto. Essa ha contorni irregolari, un fondo grigiastro, granuloso, ricoperto da un detrito e da piccoli rilievi simili a minute vegetazioni.

I due tipi di endocardite, il vegetante e l' ulceroso, possono anche combinarsi. Talora è semplicemente una vegetazione la quale si rammollisce e si ulcera; talora all' intorno dell' ulcerazione endocardica si elevano le vegetazioni. Voi ricorderete quel caso di endocardite, che vi mostrai circa due mesi fa: un lembo della mitrale era perforato e la perforazione, che aveva un diametro di circa 1 ctm., era circondata a maniera di anello da grosse vegetazioni.

Il processo di endocardite è in generale localizzato sugli apparecchii valvulari; nell' adulto quasi sempre su quelli del cuore sinistro, all' opposto di ciò che si verifica per il feto. Nel cuore sinistro la più frequentemente colpita è la valvula mitrale; in seconda linea vengono le semilunari aortiche; poi nel cuore destro la tricuspidale e per ultimo le valvule dell' arteria polmonare.

Nell' adulto in generale le endocarditi del cuore destro si ritrovano unite a contemporanea lesione del cuore sinistro; in questo possono essere colpiti i soli lembi della mitrale o dell' aorta o ambedue gli apparecchii valvulari ad un tempo.

Del resto l' endocardite può anche svilupparsi su qualunque punto dell' endocardio auricolare o ventricolare o sulle corde tendinee, però quasi sempre con contemporanee lesioni delle valvule.

Sulla mitrale e sulla tricuspide l' endocardite si localizza sulla superficie che guarda l' orecchietta; sulle semilunari aortiche e polmonari, sulla superficie che guarda il ventricolo. Le vegetazioni si riscontrano in generale lungo la linea di chiusura sì dell' uno come dell' altro apparecchio valvulare, un po' all' indentro dell' orlo libero, su cui non di rado vengono a formare come una coroncina continua.

L' endocardite detta ulcerosa può determinare negli apparecchii valvulari varie alterazioni, oltre l' ulcerazione già ricordata. Il processo ulcerativo distrugge una parte della valvula, che viene in questo punto a diminuire di resistenza e può cedere alla pressione sanguigna: il sangue distende e solleva a modo di sacca il sottile sepimento rimasto, dando luogo alla formazione di un *aneurisma valvulare*, comunicante colla cavità del cuore e contenente o sangue disciolto o trombi.

L' apertura di questa sacca aneurismatica si trova sempre dal lato della cavità cardiaca ove il lembo valvulare è sottoposto a maggior pressione; quindi sulla mitrale sarà rivolta verso il ventricolo, sulle semilunari aortiche verso l' aorta. Nel primo caso il sacco sporgerà verso l' orecchietta, nel secondo verso il ventricolo. L' orificio del sacco si trova dunque sulla superficie valvulare opposta a quella preferita dal processo endocarditico.

Il sacco aneurismatico finisce in generale col rompersi per l' assottigliamento progressivo della membrana e per l' approfondarsi dell' ulcerazione; così la valvula rimane perforata. Non sempre però la perforazione valvulare è preceduta dall' aneurisma, anzi essa avviene per lo più indipendentemente da esso.

Può anche accadere che in seguito al processo ulcerativo si rompa un tendinetto: la valvula in tal caso rimane in parte libera, non può più tendersi e l'orifizio necessariamente non funziona più bene.

Ordinariamente, insieme al processo endocarditico, anche in altri organi si notano diverse alterazioni, senza che tutte possano dirsi una conseguenza della lesione cardiaca. Poichè l'endocardite, come vedremo, facilmente insorge nel corso di altre malattie, accadrà che si trovino le alterazioni proprie delle malattie primitive, come pneumonite, infezione puerperale, ecc.; ma i fatti morbosi che più veramente sono l'effetto dell'endocardite, sono gli emboli. O per l'ulcerazione delle vegetazioni e dei lembi valvulari, o per rottura di una vegetazione dovuta alla corrente sanguigna, frammenti di quella o di valvule possono entrare in circolo e dar luogo a fenomeni varii a seconda del punto in cui si fermano ed a seconda di certe qualità specifiche che può avere l'embolo stesso: potranno cioè dar luogo ad infarti emorragici, a rammollimenti, ad ascessi metastatici, ad ecchimosi, ad emorragie puntiformi, ecc.

Dobbiamo ora studiare il processo istologico dell'endocardite, ma come Voi sapete essere mia abitudine, stimo opportuno richiamarvi prima alla mente le nozioni fondamentali sull'istologia normale dell'endocardio.

L'endocardio è l'omologo della tunica intima delle arterie, quindi noi ritroveremo una tessitura simile a quella che già vi ho esposto per questi vasi. La superficie che guarda le cavità cardiache è rivestita dall'endotelio, costituito da cellule foliacee, appiattite. Al di sotto si trova un primo strato di connettivo con fasci diretti parallelamente alla superficie dell'endocardio, delicati, omogenei, con fibrillature poco apparenti e con cellule piatte disposte parallelamente alla loro direzione.

Al di sotto di questo primo strato ne esiste un secondo con fasci connettivi più robusti, con fibrillatura più manifesta, con fibre elastiche e con le solite cellule piatte interfascicolari. Questa è la tessitura dell' endocardio, che ricuopre la superfice interna dei ventricoli e delle orecchiette; le valvule sono costituite da un raddoppiamento dell' endocardio, cioè da due strati endocardici rivolti in senso opposto e separati tra loro da un sottile strato fibroelastico.

Vasi sanguigni, stando a ricerche recenti, non esistono nell'endocardio valvulare, benchè vi sia qualcuno che li ha descritti: ma le ricerche del Langer e del Darier hanno dimostrato che le valvule vascolarizzate o non erano sane o erano valvule fetali. I lembi valvulari normali dell' adulto mancano di vasi completamente o quasi. Soltanto nel lembo aortico della mitrale si trovano alcune arteriole che provengono dalla coronaria e che si ramificano nel terzo superiore del lembo medesimo. I lembi di tutti gli altri apparecchii valvulari sono affatto sprovvisti di vasi e si possono quindi per tale particolare rassomigliare alla cornea. Per processi patologici, cioè in seguito ad endocardite, si può avere nelle valvule neoformazione di vasi e questi allora si spingono anche fino all' estremità della valvula. La questione anatomica sull'assenza dei vasi nell'endocardio valvulare normale è, come sentirete, molto importante per quel che riguarda la patogenesi dell'endocardite.

Entriamo ora nel campo dell'istologia patologica e per procedere con ordine, cominciamo dallo studio dell' endocardite detta vegetante per passare poi a quello della ulcerosa.

Sulle alterazioni microscopiche nell'endocardite vegetante corrono nei libri e nei trattati, anche moderni, non pochi errori. Se Voi consultate, per esempio, il trattato dello Charcot e Bouchard, quello del Debove, quello Italiano ora in corso di pubblica-

zione ecc., leggerete che questa endocardite è caratterizzata istologicamente dalla produzione nello spessore dell'endocardio di un tessuto di granulazione, di un tessuto cioè composto prevalentemente da elementi cellulari rotondi, analoghi ai leucociti. Esso, aumentando e sostituendosi al tessuto endocardico normale, finirebbe col dar luogo ad una escrescenza sollevantesi sopra la valvula e per tal guisa si formerebbe la vegetazione. Quanto all'origine degli elementi cellulari componenti questo tessuto, alcuni la riferirebbero a proliferazione delle cellule connettive interposte tra i fasci fibrosi; altri invece ammetterebbero che essi siano leucociti provenienti o dai vasi della base della valvula o dalle cavità cardiache e penetrati da queste nello spessore dell'endocardio.

Tale modo di considerare la vegetazione è del tutto errato. Esaminando un apparecchio valvulare o un endocardio ricoperto da una vegetazione, si vede che questa è composta da una sostanza quasi omogenea o appena granulosa, percorsa qua e là da fibrille. Molte volte vi si riscontrano sparse alcune piccole lacune, come dei fori, nelle quali si scorgono globuli rossi e qualche globulo bianco, che si possono pure trovare disseminati irregolarmente nella massa omogenea della vegetazione. Queste cavità potrebbero a prima giunta sembrare vasi tagliati in traverso, e come tali sono stati davvero considerati da alcuni, ma a torto, poichè non hanno endotelio sulla loro superficie interna e sono affatto sprovvisti di pareti. Lo studio metodico dell'endocardite ha poi dimostrato come la vegetazione altro non sia che un trombo ialino con scarsissima fibrina, rappresentata da quelle fibrille che potrebbero essere credute di connettivo, ma che si colorano assai bene col metodo del Weigert. Quanto alle lacune, esse sono cavità rimaste nello spessore del trombo mentre si formava e contengono un po' di liquido sanguigno riconoscibile per i suoi elementi morfologici.

La vegetazione trombotica si continua col tessuto endocardico senza netta delimitazione, per modo che è spesso difficile stabilire il confine tra endocardio e trombo. Nel punto d'impianto della vegetazione il tessuto dell'endocardio ha un aspetto più omogeneo, quasi ialino: le fibrille connettive sono scomparse, i nuclei delle cellule interfascicolari non si colorano affatto. Tutti questi caratteri denotano come quello strato di tessuto abbia subíto la necrosi ialina.

Verso le parti profonde questo strato è circondato da una zona di elementi simili ai leucociti, i quali infiltrano più o meno fittamente il tessuto e vengono a stabilire quasi una delimitazione tra la parte sana e la malata. La necrosi nell'endocardio si approfonda più o meno; qualche volta superficialissima, giunge altre volte fino al miocardio o alla parte opposta della valvula.

Un'alterazione così costituita può guarire e la guarigione sarà più o meno completa secondo la intensità della lesione iniziale.

Quando avvenga la guarigione, la massa trombotica si organizza e il processo di organizzazione è simile a quello che si verifica per i trombi vasali consecutivi per es. alla legatura, negli essudati fibrinosi pleuritici, ecc. Nel tessuto dell'endocardio, nel punto corrispondente alla zona d'infiltrazione parvicellulare, appariscono in numero sempre maggiore quelle grosse cellule d'aspetto epiteliale che Voi avete già imparato a conoscere sotto il nome di *fibroblasti*. Esse sembrano provenire dalla moltiplicazione delle cellule connettive interfascicolari dell'endocardio: almeno ho potuto in queste cellule verificare in certi casi segni manifesti di cariocinesi. Tale fenomeno poi mi apparve con la più grande evidenza quando in questo Laboratorio fu cercato sperimentalmente dal Dott. Picchi di produrre endocarditi a de-

corso lento, aventi tendenza a guarire. Vi riuscimmo adoperando culture attenuate di stafilococco aureo ed in alcuni animali si potè vedere assai bene il processo di riparazione nella valvula e accertarsi che le cellule interfascicolari si moltiplicano per cariocinesi e producono così un vero tessuto di granulazione, composto in gran parte di fibroblasti. Questo tessuto invade la parte necrosata della valvula ed il trombo: l'una e l'altro vanno scomparendo, sostituiti dal nuovo tessuto e arriva un momento in cui la vegetazione è tutta composta dal tessuto fibroblastico. Voi ricordate come questo si trasformi in connettivo; tale trasformazione avviene pure nell'endocardio e in ultimo la vegetazione si cambia in un nodulo fibroso più o meno denso. Si ha così un vero tessuto di cicatrice, il quale come tutti i tessuti simili ha tendenza a retrarsi: i suoi fasci divengono più densi e serrati, le cellule connettive interposte vanno diminuendo di numero e nel punto leso l'endocardio rimane più grosso, più opaco, più duro. Se la vegetazione era piccola ed unica, la valvula non soffrirà molto nella funzionalità: ma se la lesione era estesa e si ripeteva sui tendinetti, la valvula si deformerà, resterà retratta, i lembi potranno aderire tra loro; si avranno insomma tutte quelle condizioni che determinano un vizio valvulare. Qualche volta il tessuto di cicatrice può subire modificazioni ulteriori, può cioè prendere un aspetto ialino, omogeneo per scomparsa delle fibrillature ed anche infiltrarsi di sali calcarei.

Il focolaio calcificato che ne risulta viene ad essere perfettamente simile all'ateromasico, dimodochè non sempre, anche coll'esame microscopico, si può riconoscere se l'apparecchio valvulare rimase in quel punto alterato per endocardite o per ateromasia.

LEZIONE SECONDA

Sommario. — Istologia patologica dell' *E. ulcerosa.* — Fasi istopatologiche del processo endocarditico studiato nell' *E. sperimentale.* — Analogia del processo istopatologico nell' *E. vegetante* e *ulcerosa.*

Volendo riassumere in poche parole le lesioni istologiche proprie dell'endocardite detta vegetante, giunta al periodo di completo sviluppo, possiamo dire che esse consistono:

1° in una necrosi ialina dell' endocardio più o meno estesa in profondità;

2° in un' infiltrazione parvicellulare nel tessuto endocardico all' intorno della zona necrotica;

3° nella formazione di un trombo ialino sulla superficie dello strato necrotico.

Studiamo ora quali siano le alterazioni istologiche dell'endocardite ulcerosa giunta ad uno sviluppo completo, quale si può osservare nei cadaveri.

In corrispondenza della parte malata noi troviamo che gli strati più superficiali dell'endocardio mancano completamente: esiste quasi un infossamento, come ci è reso manifesto dal confronto con le parti vicine. Vi è dunque perdita di sostanza, ulcerazione dell'endocardio. Il tessuto endocardico che limita l'ulcera presenta, per una estensione più o meno grande, i soliti segni della necrosi ialina.

Lo strato necrotico dal lato della cavità cardiaca è rico-

perto da piccoli trombi ialini, che macroscopicamente sembrano un detrito o piccolissime vegetazioni irregolari, microscopicamente invece risultano costituiti da ammassi granulosi o omogenei, intersecati da scarsi filamenti di fibrina. Al disotto della parte necrotica nell' endocardio si trova una infiltrazione parvicellulare, che la circonda completamente, separandola dal tessuto sano.

Se vi accadrà di praticare l'esame istologico in casi di perforazione della valvula, vedrete i contorni della perforazione costituiti da una zona necrotica ricoperta da piccoli trombi ed all'intorno nell'endocardio troverete la infiltrazione parvicellulare. Dimodochè la perforazione viene ad essere circondata a modo d'anello internamente dalla zona necrotica, più esternamente da quella di infiltrazione.

Questa forma di endocardite può guarire? È una domanda a cui alcuni risponderebbero negativamente, adducendo come ragione la malignità della malattia.

Io non credo alla sua inguaribilità e più tardi ve ne dirò le ragioni: intanto, se accettate il fatto, dovete pensare che la guarigione nell'endocardite ulcerosa procede in modo analogo a quello studiato nella vegetante. Si tratta di una vera e propria cicatrizzazione: nella valvula all'intorno della zona necrotica si produrrà un tessuto embrionario ricco di cellule epitelioidi o fibroblasti, dovuti alla proliferazione delle cellule interfascicolari, tessuto che poi per la trasformazione dei fibroblasti diverrà un connettivo fibroso. Questo, circondando la perdita di sostanza, finirà per colmarla completamente e farla sparire, precisamente come avviene in una ferita cutanea. Questo tessuto di cicatrice subirà le medesime evoluzioni che nella endocardite detta vegetante e darà luogo in ugual modo, anzi con maggiore facilità, a vizii valvulari.

Le lesioni istologiche dell'endocardite ulcerosa sono dunque rappresentate:

1° da necrosi ialina dell'endocardio;

2° da infiltrazione parvicellulare nel tessuto endocardico al di sotto della parte necrotica;

3° da produzione di trombi ialini sulla parte necrotizzata.

Se ora ricordate quali sono le alterazioni fondamentali nell'endocardite detta vegetante, vi persuaderete che il processo istopatologico è essenzialmente identico nelle due forme di flogosi endocardica. A ciò aggiungete che il processo di riparazione e le conseguenze ultime per la funzione cardiaca sono pure identici nelle due forme.

Sino ad ora abbiamo però considerato le lesioni dell'endocardite, quali le troviamo nei cadaveri, quando cioè hanno raggiunto un certo grado di evoluzione; ma ignoriamo le prime fasi del processo, quelle che precedono la formazione del trombo e la necrosi. Se per la ricerca delle alterazioni istologiche nel loro completo ciclo evolutivo dovessimo stare unicamente ai reperti cadaverici, difficilmente riusciremmo nell'intento, perchè è raro osservare nei cadaveri un'endocardite nei suoi primi momenti di sviluppo; possiamo invece e dobbiamo ricorrere alla patologia sperimentale. Poichè negli animali si riesce con facilità a provocare un'endocardite e su tale argomento dovrò trattenervi in una delle lezioni successive: con tale aiuto è agevole seguire il processo morboso fino dal suo inizio.

Ecco quanto si osserva in proposito. Le primissime alterazioni che si notano nell'endocardio consistono in una necrosi dell'endotelio e delle parti immediatamente sottostanti: si tratta di una necrosi ialina coi soliti caratteri, che vi ho già più volte rammentati. Avvenuta la necrosi, che dapprima occupa uno spessore molto limitato dello endocardio, altre due alterazioni

succedono immediatamente. Da un lato verso la cavità cardiaca avviene che il sangue nel punto necrosato non trova più un endotelio normale, dotato di quelle qualità che servono a mantenere liquido il sangue. Voi sapete già che se per una causa qualunque rimane alterata la superficie interna dell'intima d'un vaso, nel punto leso vengono a fermarsi le piastrine, che agglutinandosi costituiscono il trombo ialino. Lo stesso accade per le alterazioni dell'endotelio endocardico. Insieme al trombo ialino può depositarsi la fibrina a modo di reticolo fibrillare, ma sempre in quantità molto scarsa: anzi in qualche caso di endocardite il trombo è soltanto ialino, senza che la fibrina vi partecipi affatto. Questa produzione del trombo avviene gradatamente: può quindi accadere che in esso restino impigliati globuli bianchi e globuli rossi. Vi ricorderete come io vi dicessi che nel trombo si possono trovare delle lacune contenenti appunto globuli rossi e bianchi, lacune che non sono da considerarsi, come alcuno ha creduto, quali vasi sanguigni della massa vegetante, ma come spazii ripieni di sangue che rimangono nel trombo durante la sua formazione.

Tutto ciò si osserva dal lato della cavità cardiaca: dal lato dell'endocardio si ha una comparsa di elementi cellulari rotondi, piccoli, con i caratteri morfologici dei leucociti, i quali si infiltrano nel tessuto dell'endocardio stesso al di sotto della parte necrotizzata e tendono a dividerla dalla parte sana. È stata fatta una questione intorno alla loro origine, e le teorie in proposito si possono ridurre a due. Secondo alcuni le cellule fisse dell'endocardio entrano in proliferazione e moltiplicandosi danno luogo a cellule figlie più piccole, le quali possiedono i caratteri dei leucociti. Questa teoria è fondata soprattutto su quella Virchowiana, la quale ammette che gli elementi cellulari dell'essudato flogistico derivino da proliferazioni degli elementi fissi della

parte in cui si accende la flogosi. Ma dopo le ricerche del Conheim, secondo il quale l'essudato è dovuto a emigrazione dei leucociti dai vasi, questa teoria ha perduto terreno e generalmente si ammette che i ricordati elementi cellulari siano veramente globuli bianchi. Ma anche accettando tale dottrina, rimarrebbe ad indagare di dove provengano questi leucociti infiltrantisi nell'endocardio. Secondo alcuni essi verrebbero dai vasi stessi dell'endocardio, secondo altri dal sangue circolante nelle cavità cardiache.

È più facile criticare queste teorie che emetterne una nuova. I sostenitori della provenienza dei leucociti dai vasi dell'endocardio ricordano, in appoggio della loro opinione, quanto accade nella flogosi della cornea, la quale è priva di vasi, ma pure può infiltrarsi di leucociti provenienti dai vasi pericorneali. E da notarsi però che le valvule del cuore e la cornea si trovano in condizioni un po' diverse; poichè mentre all' intorno della cornea esiste un cerchio vasale ricchissimo, alla base delle valvule i vasi mancano completamente o quasi, essendone soltanto il lembo aortico della mitrale scarsamente provvisto e solo nel suo terzo superiore. Inoltre coll'esame istologico si dovrebbe, ammettendo la provenienza dei leucociti dai vasi lontani, trovare l' infiltrazione leucocitica estendentesi fino a questi vasi, e ciò non si è mai osservato. Relativamente all' altra idea che i leucociti provengano dal sangue del cuore, si arriva male a comprendere con qual meccanismo ciò possa avvenire, tanto più che spesso l' infiltrazione parvicellulare è solo profonda e rimane separata dalla cavità cardiaca mediante uno strato di tessuto nel quale i leucociti mancano affatto. In ogni modo, sia l' uno o l' altro il processo, la infiltrazione parvicellulare si riscontra sempre.

Fino a questo punto il processo dell' endocardite è identico

tanto se essa dovrà prendere il tipo ulcerativo quanto il vegetante; in seguito due possibilità si affacciano. O la porzione necrotizzata dell' endocardio viene a sufficienza limitata dalla barriera costituita dalla infiltrazione parvicellulare; trombo e parte necrotica hanno coerenza sufficiente e rimàngono aderenti alle parti sane; cessa la ragione della flogosi e vengono in scena i processi di riparazione rappresentati dalla formazione del tessuto fibroblastico, che poi si trasforma in cicatriziale: oppure la parte necrotizzata ed il trombo si rammolliscono, si disgregano in un detrito granulare o in frammenti più voluminosi, che portati via dalla corrente sanguigna vanno a produrre embolie; si costituisce così una ulcerazione dell' endocardio su cui si formano altri piccoli trombi, che alla loro volta si disgregano senza mai giungere a formare grossi trombi, come nella endocardite detta vegetante. Quando il processo morboso prende questa seconda via, accade ordinariamente che la necrosi nell' endocardio si estende alla zona d' infiltrazione distruggendo le cellule infiltrate. A misura che questo accade, l' infiltrazione parvicellulare invade nuove parti dell' endocardio, ma il processo ulcerativo prevale e può finire col perforare completamente la valvula. Prima di giungere però a tal punto, le lesioni sono suscettibili d' arrestarsi ed allora entra in scena il solito processo di riparazione, per il quale la perdita di sostanza viene ad essere colmata da tessuto di cicatrice.

Nel processo di qualunque endocardite dunque noi possiamo distinguere istologicamente almeno tre stadi: nel primo si ha semplicemente necrosi del tessuto endocardico; nel secondo si manifestano i veri fenomeni flogistici rappresentati dalla infiltrazione parvicellulare; nel terzo si ha la riparazione per neoformazione connettivale.

Da quanto vi ho detto, apparisce chiaro come le altera-

razioni istologiche siano analoghe tanto nell' endocardite vegetante quanto nella ulcerosa: in ambedue i casi si ha la necrosi ialina dell' endocardio, la formazione dei trombi, la infiltrazione parvicellulare. Soltanto questi tre fatti sono di differente intensità ed estensione nelle due forme; ma le lesioni fondamentali rimangono sempre le stesse. Considerando dunque il processo istopatologico dell' endocardite in tutto il suo ciclo evolutivo, non troviamo in esso ragioni sufficienti per separare nettamente una endocardite vegetante da un' endocardite ulcerosa, esistendo in ambedue necrosi e perdita di sostanza dell' endocardio.

LEZIONE TERZA

—

Sommario. — Etiologia delle endocarditi. — Brevi cenni storici. — Resultati degli esami batteriologici. — Quali sono i batteri più comuni nelle endocarditi. — Esame critico di alcuni resultati batteriologici: endocardite da *bac. coli comm.*, da *bac. typhi abd.*, *tubercolare*, *gonococcica*.

Dopo avervi esposto l'anatomia patologica dell'endocardite, seguendo la mia abitudine di mettere in rapporto le alterazioni con le cause che le producono, passo a parlarvi della etiologia.

La dottrina di questa può dividersi storicamente in quattro periodi. Il primo comincia nel 1840-41 quando il Bouillaud descrisse non solo l'endocardite, ma riconobbe che il suo decorso non sempre si presentava uguale. Infatti talora i sintomi mancavano o erano così poco apparenti da passare inosservati; altre volte invece la sintomatologia era gravissima, specialmente per la sopravvenienza di fenomeni atassici ed adinamici, i quali costituiscono lo stato cosiddetto *tifoso*, proprio anche di altre malattie. Esistevano dunque due tipi clinici d'endocardite ai quali poi si ammise corrispondessero due tipi anatomici; alla forma vegetante si faceva corrispondere il tipo clinico a decorso lieve, a sintomatologia oscura, cui davasi il nome di endocardite *semplice* o *infiammatoria;* alla forma ulcerosa, il tipo a decorso ma-

ligno che chiamavasi endocardite *tifica*. Gli sforzi dei patologi furono dapprima rivolti ad indagare perchè la sintomatologia fosse così differente. Il Bouillaud credè che la forma lieve, con fenomeni poco apparenti, fosse una infiammazione semplice dell'endocardio; che nell'altra forma alla infiammazione venisse ad aggiungersi lo *stato tifoso*, che nel linguaggio medico di quel tempo costituiva una denominazione indicante uno speciale complesso clinico atasso-adinamico, senza nessun rapporto con le infezioni tifiche odierne. Altri invece sostennero che i fenomeni gravi del secondo tipo fossero una conseguenza diretta della malattia endocardica: per esempio alcuni crederono che il detrito delle ulcerazioni si versasse nel sangue ed a ciò si dovesse la gravità della malattia.

Il secondo periodo comincia nel 1855-56. L'endocardite a sintomatologia oscura, vale a dire la vegetante, veniva sempre considerata come una flogosi semplice, mentre per l'ulcerosa si cominciò a pensare ad un'origine infettiva. In questa ultima forma il Virchow, il Rokitansky ecc., trovarono sulla superficie dell'endocardio malato certe granulazioni minutissime, le quali non potevano esser costituite da grasso giacchè non si scioglievano nell'etere, nè potevano essere granuli albuminosi poichè non si scioglievano nè nella potassa, nè nell'acido acetico. Queste granulazioni per la loro resistenza ai varii reagenti furono considerate come vegetali. Il Virchow poi studiando i fatti embolici, che si manifestano durante l'endocardite, trovò granulazioni simili anche nell'embolo ed ammise che esse fossero viventi ed infettanti e si staccassero dall'endocardio malato per formare gli emboli. Così egli spiegava la gravità dei sintomi e il decorso della malattia.

Più tardi il Winge descrisse un caso di endocardite ulcerosa con emboli multipli e tanto sull'endocardio come negli

infarti riconobbe la presenza di granulazioni riunite a catenella, che considerò quali organismi parassitici.

Nel terzo periodo il Klebs ed il Köster si sollevarono contro l'opinione della duplicità etiologica della endocardite; sostennero in ambedue le forme trovarsi certe granulazioni sull'endocardio, le quali stavano a rappresentare organismi viventi e che il Klebs chiamò *monadine*. Essi quindi ammisero che ambedue le forme fossero infettive.

Il quarto periodo comincia dal 1885, da quando cioè la batteriologia ha potuto arricchirsi di tutti quei metodi d'indagine, che tanto hanno fatto progredire la scienza. Mediante tali metodi lo studio dell'endocardite potè compiersi con resultati più brillanti. Il Weichselbaum ed il Wyssokowitsch quasi contemporaneamente fecero ricerche batteriologiche in casi di endocardite e ad esse seguirono in breve tempo quelle del Fränkel e Sänger e di tanti altri. Queste indagini, che valsero ad arricchire la casistica, eran compiute con metodi rigorosi ed esatti. Si cercò con le culture di isolare dallo endocardio malato i batteri che vi potevano esser contenuti; si fecero delle vegetazioni e dell'endocardio ulcerato esami istologici accurati con i nuovi metodi di colorazione, e si potè riconoscere che in realtà nella endocardite *vera* è costante la presenza dei batteri. Vi dirò in seguito la ragione per cui ho parlato di endocardite *vera*.

Mi limito ora ad esporvi i risultati delle ricerche quali oggi sono acquisiti alla scienza. Innanzi tutto vi posso riferire quelli ottenuti in varii anni in questo Laboratorio. I casi di endocardite studiati sono 22, e in tutti le lesioni macroscopiche dell'endocardio erano quali ordinariamente si sogliono verificare, cioè vegetazioni, ulcerazioni, o vegetazioni con ulcerazioni. In 20 casi fu trovata la presenza di batteri, in 2 questi mancavano. I 20 casi con presenza di batteri si possono così dividere:

7 casi con lo strettococco piogeno;
1 » con lo stafilococco piogeno aureo;
3 » con lo strettococco piogeno associato allo stafilococco piogeno aureo;
8 » con il diplococco lanceolato capsulato;
1 » con il diplococco lanceolato unito allo stafilococco albo.

Ho anche raccolto dalla letteratura i casi principali pubblicati negli ultimi tempi, cioè dal 1885 in poi: ed anche in alcuni casi studiati da altri ho trovato esser riuscita negativa la ricerca batteriologica. I casi con esito positivo sommano a 66: in 51 nell' endocardio malato sono state trovate specie note di batteri, in 15 sarebbero stati osservati batteri speciali. I 51 casi si dividono così:

13 casi con lo stafilococco piogeno aureo;
1 » con lo stafilococco albo,
8 » con lo strettococco piogeno;
15 » con il diplococco lanceolato capsulato;
12 » con lo stafilococco aureo associato all' albo, o al cereo, o allo strettococco piogeno;
2 » con il diplococco lanceolato capsulato associato allo strettococco piogeno.

È dunque evidente che i batteri più frequenti nell' endocardite sono i cocchi piogeni ed il diplococco lanceolato capsulato. Alcuni hanno ritrovato più spesso quest'ultimo: io l' ho osservato 9 volte su 20; altri lo stafilococco aureo, o lo strettococco piogeno. Ciò dipende da circostanze accessorie, come ad esempio dalla malattia, durante la quale l'endocardite si è sviluppata.

Il diplococco si può trovare tanto sulla valvula mitrale quanto sulle semilunari aortiche: però è innegabile che esso

più facilmente si riscontra su queste ultime, i cocchi piogeni invece sulla prima. Il diplococco più facilmente degli altri si trova come microrganismo unico: i piogeni non infrequentemente si trovano associati ad altri batteri o tra loro o col diplococco.

I casi di endocardite nei quali vennero trovati batteri differenti dai cocchi piogeni e dal diplococco capsulato, sono rari e incerti nella loro valutazione.

In 15 casi sopra 66 vi ho detto che sarebbero stati ritrovati batteri speciali, prima ignoti. Essi sarebbero per esempio: il *bacillus endocarditis griseus*; il *bacillus endocarditis capsulatus*; il *micrococcus endocarditis griseus*, il *bacillo di Gilbert e Lyon*; il *bacillus foetidus immobilis*; un piccolo cocco bianco; un altro bacillo fetido, immobile o quasi, che fu ritrovato 4 volte e fu considerato come un nuovo bacillo, mentre poi studii ulteriori hanno dimostrato altro non essere che il *bacillus coli communis*. In altri casi l'endocardite sarebbe stata attribuita a batteri speciali, ma già noti, come al già ricordato *bacillus coli communis*, al *bacillus typhi abdominalis*, al *bacillus tuberculosis*, al *gonococcus*, ecc.

È difficile pronunziare un giudizio sul valore del reperto batteriologico in tutti questi casi: è un fatto però che alcuni tra essi sono stati studiati da persone veramente competenti, e ciò indurrebbe ad ammettere che certi casi di endocardite siano da attribuire a batteri speciali, i quali fino ad ora non hanno estrinsecato la loro azione patogena che sulle valvule cardiache. Ma in altri casi si possono invece sollevare molti dubbii, non corrispondendo i metodi di ricerca adoperati alle esigenze moderne.

I casi, ad esempio, attribuiti al *bacillus coli communis* vanno considerati con molta cautela, essendo noto come la presenza di questo bacillo nei visceri possa esser dovuta ad una invasione

agonica o postmortale. Inoltre in certi casi le ricerche batteriologiche sono state eseguite in modo imperfetto: si son presi, per esempio, dei frammenti di valvula, se ne sono fatte infissioni direttamente nella gelatina e dalla vegetazione sviluppata si sono fatte poi le colture isolanti. Si è ottenuto così il *bacillus coli* soltanto, ma sarà stato questo l'unico microrganismo esistente nell'endocardio? Perchè il metodo di ricerca fosse esatto e sicuro, bisognava fino da principio, col materiale primitivo, fare le colture isolanti e non soltanto nella gelatina, ma anche nell'agar. Supponete infatti che nell'endocardio malato esistesse in vita il diplococco lanceolato, che non si sviluppa nella gelatina, o lo strettococco, e ammettete che dopo morte sia avvenuta un'invasione del *bacillus coli* nell'endocardio stesso: se con un frammento della valvula malata fate una infissione nella gelatina, il diplococco non nascerà e lo strettococco rimarrà facilmente soffocato dalla rigogliosa e rapida vegetazione del *bacillus coli.* E in questi casi non si riferisce nemmeno l'esame microscopico delle valvule fatto a fresco o dopo l'indurimento nell'alcool; esame che, se praticato con i metodi opportuni, avrebbe forse potuto correggere gli erronei resultati delle colture.

Si è parlato di un'endocardite dovuta al *bac. typhi abd.* e qualche esempio ne è stato pubblicato: ma anche questi casi si prestano a critica per il modo di procedere nell'indagine batteriologica.

Alcuni si riferiscono ad individui malati di tifo, che durante la vita ebbero sintomi di endocardite e che guarirono: esaminando il sangue fu in esso accertata la presenza del bacillo dell'Eberth. Ma si può forse da questo argomentare che l'endocardite fosse dovuta al bacillo del tifo? forse che nel tifo non si ritrova il bacillo specifico nel sangue, anche quando manchi qualunque

complicanza? forse tutte le localizzazioni morbose nate durante il decorso della febbre tifoide sono di natura tifica? Non si verificano invece assai facilmente le infezioni associate, di modo che la polmonite nel tifo è per regola dovuta al diplococco capsulato e una suppurazione può essere cagionata da' cocchi piogeni? Come escludere in quei casi l'origine strettococcica, diplococcica, dell'endocardite?

In altri casi l'esame batteriologico è stato fatto col sangue aspirato dal ventricolo sinistro di individui morti per tifo e presentanti lesioni d'endocardite. Ma anche in questi casi, per le ragioni già dette, l'avere ritrovato il bacillo del tifo nel sangue del cuore non basta per ammettere che esso avesse prodotto anche l'endocardite. Per giungere a tale conclusione era necessario ritrovarlo nelle valvule malate, e tale ricerca non è stata fatta.

Conviene quindi, prima di ammettere un'endocardite tifica, aspettare nuove osservazioni più persuasive.

Si è parlato anche di un'endocardite *tubercolare*. In realtà qualche volta nella tubercolosi miliarica si scorgono dei tubercolini sulla superficie interna del cuore; ma osservando bene, si trova che essi non sono nell'endocardio, ma negli strati superficiali del miocardio, subito al disotto dell'endocardio stesso. Dal Heller, dal Cornil, Kundrat, Tripier, ecc., sono stati descritti, in casi di tubercolosi miliare acuta, esempi di endocardite vegetante tubercolare caratterizzata anche dalla presenza dei bacilli del Koch. Se noi ci facciamo a leggere le osservazioni relative, il dubbio irresistibilmente s'impadronisce di noi. Infatti perchè un'endocardite possa dirsi tubercolare è necessario che nell'endocardio venga accertata la presenza di lesioni istologiche aventi la tessitura del tubercolo o che almeno nel tessuto dell'endocardio e nelle vegetazioni trombotiche si ritrovi il bacillo

del Koch. Invece in nessun caso, nemmeno in quello del Tripier, i prodotti endocarditici avevano la tessitura del tubercolo; la presenza dei bacilli del Koch venne dimostrata nel sangue e alla superficie delle vegetazioni, ma non nell'interno di queste e tanto meno nello spessore dell'endocardio. Ora è noto come nella tubercolosi miliarica il bacillo circoli nel sangue: è quindi naturale che esso possa depositarsi sulla superficie dell'endocardio malato. La prova dunque di un'endocardite vera tubercolare manca assolutamente.

Un'altra specie di endocardite assai rara sarebbe la *blenorragica*. Durante il decorso della blenorragia, secondo il Jaccoud ed altri Clinici, quando vi è complicanza di reumatismo blenorragico, può manifestarsi una endocardite, ora d'indole benigna e con fenomeni lievi, ora d'indole grave e maligna. È stato sospettato che essa fosse di natura blenorragica, che dipendesse cioè dalla localizzazione del gonococco sull'endocardio. Ma che ciò avvenga in realtà non è provato con sicurezza: anzi in alcuni di questi casi è stato dimostrato che la endocardite era di natura strettococcica, che era cioè una semplice complicanza della blenorragia e non dipendeva dall'agente patogeno di questa. È noto che nell'uretra, durante la blenorragia, oltre al gonococco possono trovarsi altre specie batteriche, come gli stafilococchi, lo strettococco; non è difficile ammettere come questi penetrando in circolo possano dare luogo ad un'endocardite. Negli ultimi tempi si è però insistito su questa endocardite gonococcica ed il Leyden ai primi del corrente anno comunicò all'Accademia medica di Berlino un caso, il quale sarebbe fra tutti il più provativo. Si trattava di un giovane malato di blenorragia e di artrite blenorragica, in cui sopraggiunse un'endocardite gravissima, che lo trasse a morte. Alla necroscopia fu trovata una endocardite ulcerosa delle valvule aortiche e l'esame mi-

croscopico rivelò la presenza di cocchi, i quali avevano tutti i caratteri del gonococco. Essi infatti erano diplococchi non perfettamente rotondi, ma a forma di reni riguardantisi per la faccia concava; risiedevano specialmente nelle cellule che infiltravano l'endocardio e non si colorivano col metodo del Gram. Come sapete, sono questi i caratteri morfologici e di colorabilità del gonococco. Perciò il Leyden, per quanto non fossero state fatte culture, ammise che in quel caso la endocardite fosse di natura gonococcica.

E per vero la realtà di questa specie di endocardite ha grandi probabilità in suo favore, essendo ormai provato che i gonococchi sono capaci di penetrare nella corrente sanguigna e di produrre lesioni in altre parti, cioè nelle articolazioni. Pochi giorni fa il Neisser pubblicò un caso di artrite blenorragica, in cui l'esame del pus, ottenuto mediante una puntura dell'articolazione, rivelò la presenza del gonococco, non solo con l'esame microscopico, ma anche con le colture. È quindi possibile, anzi probabile, che esso, circolando nel sangue, si fermi sulle valvule cardiache e vi produca un processo flogistico, ma la sicurezza assoluta l'avremo solo quando proprio dall'endocardio malato avremo ottenuto le colture del gonococco.

Dal rapido esame critico finora fatto, noi possiamo dunque concludere che i casi di endocardite dovuti a batteri differenti dai cocchi piogeni e dal diplococco capsulato, sono sempre rari, spesso dubbii ed incerti.

LEZIONE QUARTA

Sommario. — Lesioni dell' endocardio simulanti l' endocardite. — Dimostrazione della natura infettiva dell' endocardite: endocardite sperimentale. — I batteri nei due tipi anatomo-patologici dell' endocardite. — Endocarditi *primitive* e *secondarie*.

Vi ho già detto che in alcuni esempi d' endocardite i batteri mancano; ed in questo Laboratorio in 2 casi sopra 20 è capitato di ottenere negativo il reperto batteriologico. Come può avvenire ciò? Forse l' endocardite è in alcuni casi infettiva e in altri no, come si sosteneva pochi anni or sono? No: essa è sempre infettiva e il reperto negativo dipende da altre cause.

Nei miei due casi ecco quali condizioni si avevano. In uno la vegetazione era mediocremente molle e si lacerava con una certa difficoltà. L' esame batteriologico dette risultato negativo; l' esame microscopico della valvula, dopo l' indurimento nell' alcool, rivelò come la vegetazione non fosse costituita da un trombo, ma da un tessuto di granulazione ricco di fibroblasti, quale si trova nel periodo di riparazione dell' endocardite. Nessuna meraviglia quindi, essendo omai spento il processo flogistico, se più non esistevano batteri.

Nell'altro caso si trattava di un individuo morto per uremia dovuta a nefrite cronica: sulle valvule si osservavano vegetazioni le quali avevano tutti i caratteri delle endocarditiche. L' esame batteriologico dette risultato negativo. Coll' esame microscopico, dopo indurimento nell' alcool, si trovò che la ve-

getazione era costituita da un trombo ialino, ma nel tessuto della valvula mancava qualunque alterazione propria dell' endocardite, cioè mancava la necrosi ialina e la infiltrazione parvicellulare. Il trombo quindi non poteva essersi prodotto che sopra un punto ove l'endotelio era alterato: era un *trombo marantico*. Lo Ziegler ha dimostrato che in varii casi si possono avere vegetazioni non dipendenti da una flogosi dell' endocardio, ma da una semplice lesione dell' endotelio, per la quale si creano le condizioni sufficienti alla formazione del trombo. Questo fatto si verifica ordinariamente in individui, il cui stato di nutrizione è molto deperito, e perciò i trombi si dicono *marantici*.

La endocardite in via di guarigione e la trombosi marantica non sono sempre riconoscibili ad occhio nudo, anzi l'esame macroscopico deve dirsi insufficiente; soltanto coll' esame microscopico si può aver la certezza se si tratti del processo di riparazione di un' endocardite pregressa, di una trombosi marantica, oppure di una vera endocardite, nel qual caso esisterà l' infiltrazione parvicellulare nel tessuto e la necrosi ialina.

È oltremodo probabile che i casi di supposta endocardite con reperto batteriologico negativo appartenessero a una delle due ricordate categorie. È perciò che nella precedente lezione io vi affermavo come nella endocardite *vera* fosse costante la presenza dei batteri nell' endocardio malato.

Vi ho fin qui enumerato le varie specie batteriche che più o meno frequentemente sono state trovate nell' endocardite, ma questi batteri sono essi realmente gli agenti patogeni della malattia, oppure sono semplici deposizioni accidentalmente avvenute sull' endocardio? Alla domanda si può subito rispondere con irrecusabili argomenti, che essi sono veramente la causa dell' endocardite.

Prima di tutto anche il solo esame microscopico delle valvule malate dà argomenti validissimi per ammettere che essi siano in realtà gli agenti patogeni; poichè non si trovano soltanto sulla superficie dell' endocardio o delle vegetazioni, ma pure nello spessore del trombo e nel tessuto, ove si vedono approfondarsi e diffondersi fino nella zona d' infiltrazione parvicellulare. Poi la costanza con la quale mediante le culture si ottengono i batteri; la qualità delle specie coltivate corrispondenti a microrganismi già noti per il loro potere patogeno; il trovare non di rado una sola specie di batteri o, se si trovano più specie, il vedere che l' associazione accade tra microrganismi che anche in altri processi morbosi sono spesso combinati, per es., lo *streptococcus pyogenes* con lo *staphylococcus aureus;* il sapere che se in in seguito all' endocardite avvengono emboli, anche in questi si ritrovano i medesimi batteri che sulle valvule malate; il reperto avutosi in qualche caso d' endocardite primitiva, l' avere cioè dimostrato nel sangue durante la vita i medesimi batteri trovati poi dopo morte nei prodotti endocarditici, come a me pure accadde di verificare in un caso d' endocardite diplococcica primitiva; sono altri argomenti di tal valore da indurre quasi la certezza assoluta. Ma per meglio dare questa certezza esiste un altro mezzo che completa la dimostrazione, quello cioè di provocare sperimentalmente l' endocardite negli animali.

Nel 1878 il Rosenbach indicò un metodo per provocare i vizii valvulari negli animali, consistente nell' introdurre uno specillo metallico nella carotide e spingerlo fino a lacerare le valvule semilunari aortiche. In molti casi egli ottenne così una semplice lacerazione delle valvule, ma in un caso osservò un' endocardite ulcerosa tipica con produzione di emboli. Questa differenza, allora rimasta oscura, oggi si intende facilmente, am-

mettendo che lo specillo col quale il Rosenbach eseguì l' esperimento fosse casualmente infetto.

Nel 1886 il Wyssokowitsch riprese gli esperimenti del Rosenbach: produsse anch' egli nel solito modo lesioni delle valvule; ma poi o subito dopo o in un intervallo che variava da 24 a 48 ore iniettò nelle vene dei conigli culture di stafilococco o di strettococco. Operando in tal guisa, riuscì sempre a produrre una endocardite nei punti ove le valvule erano state lese e nei prodotti endocarditici trovò sempre il batterio iniettato. Quando invece egli produsse lesioni delle valvule senza poi introdurre nella corrente sanguigna le culture, non ottenne alcun risultato, come pure quando fece la iniezione di queste passate 48 ore dalla lacerazione delle valvule, quando, cioè la lacerazione stessa era in via di riparazione.

Nel 1886 il Ribbert riuscì in modo ancor più semplice a provocare la endocardite: fece sviluppare sulle patate lo stafilococco piogeno aureo, raschiò la vegetazione e trasportandola in un liquido, fece una emulsione della cultura stessa e dei piccoli frammenti di patata asportati con la raschiatura. Iniettando questa emulsione nelle vene degli animali senza prima aver leso le valvule riuscì a provocare la endocardite.

Nello stesso anno il Bonome modificò il metodo del Ribbert mescolando alla cultura di stafilococco piccoli frammenti di sambuco: altri invece usarono sostanze diverse e tutti ottennero resultati positivi.

Così si venne a dimostrare che i cocchi piogeni sono capaci di provocare l' endocardite, a patto però che nelle valvule esistano certe condizioni, le quali valgano a facilitare l' azione dei batteri. Alcuni produssero queste condizioni lacerando le valvule; altri lasciandole intatte, ma introducendo nel sangue circolante, insieme ai batteri, minutissimi corpi estranei,

che andavano a fissarsi sull' endocardio. Con esperimenti uguali il Netter ed altri ottennero la endocardite diplococcica.

I risultati di queste esperienze, uniti alle altre prove già esposte, mettono assolutamente fuori di dubbio che l' endocardite è prodotta dai batteri già prima indicativi.

Questi risultati sperimentali hanno pure giovato a mettere in chiaro tutto quanto il processo evolutivo dell' endocardite. Abbiamo visto che la prima alterazione nell' endocardio è costituita dalla necrosi ialina, a cui poi si aggiungono la formazione del trombo e la infiltrazione parvicellulare nel tessuto endocardico. Or bene, la necrosi ialina è appunto l' effetto dei batteri che si fermano sulla superficie dello endocardio. Vi è già noto che molti batteri, i quali possiedono proprietà flogogene, quando si trovano in un tessuto, dapprima dispiegano un' azione mortificante sugli elementi anatomici provocandone la necrosi e precisamente la necrosi ialina. Avvenuta questa, i batteri continuano a vegetare, anzi trovano nella parte mortificata un terreno di cultura favorevole: si moltiplicano ed invadono in profondità nuove parti dell' endocardio. Nei limiti colla parte necrosata si viene a formare quasi una barriera dovuta alla infiltrazione parvicellulare, la quale alcune volte può essere un ostacolo sufficiente alla ulteriore penetrazione dei batteri. Altre volte invece questi invadono anche la zona di infiltrazione, le cui cellule cadono in necrosi; e così la mortificazione del tessuto endocardico si approfonda fino a produrre qualche volta la perforazione della valvula. Questo duplice effetto della necrosi e della infiltrazione parvicellulare, è dovuto, come Voi sapete, ai prodotti tossici o tossine dei batteri, alcune delle quali hanno azione mortificante sui tessuti, altre invece un potere di attrazione sui leucociti, che per un fenomeno di chemiotassi positiva accorrono nei punti ove le tossine

si originano, costituendo la zona di infiltrazione all' intorno della parte necrotica. Quindi il processo anatomico dell' endocardite è uguale a quello di molti altri processi flogistici e solo ne differisce in alcuni particolari per la diversità di sede, in cui si sviluppa l' infiammazione.

Fin qui vi ho parlato di batteri della endocardite; ma non vi ho detto se tutti indifferentemente si trovino nei due tipi vegetante e ulceroso, oppure se a ciascuno di essi si competano batteri propri.

Dei 20 casi studiati in questo Laboratorio, soltanto per 19 posso dirvi di che forma di endocardite si trattava, mancandomi per uno qualunque indicazione: in 14 casi si trattava di endocardite vegetante, in 6 di endocardite ulcerosa. Nei 14 casi della forma vegetante si trovò in 1 lo stafilococco piogeno aureo, in 5 lo strettococco piogeno, in 3 stafilococco e strettococco associati, in 5 il diplococco lanceolato capsulato. Nei 6 casi della forma ulcerosa si trovò in 3 lo strettococco piogeno, in 2 il diplococco lanceolato capsulato, in 1 il diplococco e lo stafilococco albo. Il diplococco dunque avea prodotto due volte la endocardite ulcerosa e cinque volte la vegetante: lo strettococco tre volte la ulcerosa e cinque volte la vegetante: lo stafilococco una volta la vegetante: lo stafilococco e lo strettococco associati tre volte la vegetante; il diplococco e lo stafilococco albo una volta l' ulcerosa.

Per i casi raccolti nella letteratura, tenendo conto per brevità di quelli soltanto in cui fu ritrovata una sola specie di batteri, si hanno questi dati:

di 13 casi dovuti allo stafilococco piogeno aureo, 4 erano a forma vegetante, 9 a forma ulcerosa;

di 8 casi dovuti allo strettococco piogeno, 4 erano a forma vegetante, 4 a forma ulcerosa;

di 15 casi dovuti al diplococco lanceolato capsulato, 6 erano a forma vegetante, 9 a forma ulcerosa.

Poichè un medesimo batterio è capace di produrre ora una endocardite vegetante, ora una ulcerosa, non esiste dunque nell' etiologia alcun dato che possa servire a giustificare la differenza dei due tipi anatomici dell' endocardite, come nessun dato vedemmo giustificarla nello studio delle lesioni istologiche.

L' endocardite è una malattia, che talora può presentarsi come *primitiva*, ma il più delle volte si manifesta nel decorso di altre malattie, è cioè *secondaria*. Le malattie, durante il decorso delle quali più comunemente insorge, sono il reumatismo articolare acuto, le infezioni pioemiche e setticoemiche, la pneumonite, il tifo, gli esantemi, la tisi, la difterite, la blênorragia e simili. Essa dunque si sviluppa durante malattie di natura infettiva. Solo per la poliartrite reumatica potremmo rimanere un po' in dubbio, non sapendosi con certezza se essa sia infettiva o no, benchè tutto porti a far propendere per l' affermativa.

Le endocarditi primitive, le più rare, possono esser prodotte da tutti quei batteri, di cui vi ho già parlato e soprattutto dal diplococco e dai cocchi piogeni: esse inoltre possono assumere tanto il tipo anatomico detto vegetante quanto l'ulceroso. Per queste endocarditi rimane caso per caso a indagare quale possa essere stata la porta d' ingresso all' agente patogeno. E questa può esser variabilissima e non sempre facile a ritrovare, sia o no costituita da una soluzione di continuo della pelle o di una mucosa, per ferita o per processo ulcerativo, per una semplice escoriazione, ecc. Siccome nel nostro corpo esistono normalmente o sulla cute o sulle mucose batteri diversi, tra cui i cocchi piogeni ed il diplococco capsulato, si comprende perchè a questi più spesso che ad altri microrgani-

smi sia dovuta la endocardite primitiva, potendo essi con maggior facilità penetrare nell'organismo.

Relativamente alle endocarditi secondarie, dobbiamo ricercare se il germe di queste sia il medesimo che ha dato luogo alla malattia, durante la quale l' endocardite si è sviluppata, oppure sia un batterio differente. A tal proposito poco possiamo dire riguardo alla endocardite della poliartrite reumatica. Innanzi tutto non sappiamo con sicurezza se questa sia o no d' origine infettiva: inoltre la endocardite che si manifesta durante il suo decorso è generalmente benigna in quanto raramente conduce a morte, benchè lasci di sè traccie indelebili sull' endocardio. Rare quindi sono le necroscopie e rare le ricerche batteriologiche. Nei pochi casi finiti con la morte, l'endocardite aveva carattere ulceroso ed era dovuta a' cocchi piogeni. Ma con ciò non è detto che anche nei casi benigni, non letali, si debba attribuire al medesimo germe, anzi è probabile che ciò non sia. In conclusione sull' origine dell' endocardite propria della poliartrite regna sempre una grande oscurità.

Riguardo alle endocarditi sorte durante altre malattie, per alcune possiamo affermare trattarsi di localizzazioni sull' endocardio dello stesso germe che diede luogo alla malattia primitiva; ciò sopratutto vale per le infezioni diplococciche e piococciche. In generale nella polmonite e nelle altre infezioni diplococciche l' endocardite è dovuta al diplococco; ben inteso che qualche eccezione alla regola esiste. Nelle infezioni pioemiche e setticoemiche l' endocardite è prodotta dai cocchi piogeni; nelle febbri puerperali dallo strettococco piogeno, essendo la infezione puerperale di natura strettococcica.

Per molte altre endocarditi secondarie i batteri cagionanti la flogosi endocardica non sono ordinariamente i medesimi della malattia primitiva: sono germi differenti e si tratta perciò

d' *infezioni miste* o *associate*, d'infezioni cioè che secondariamente si sviluppano in individui, nei quali già preesisteva un' altra infezione, differente per la natura dei microrganismi. Così l'endocarditi nate durante la tubercolosi, il tifo, la difterite, non sono dovute ai bacilli del Koch, dell' Eberth, del Löffler, ma in generale ai cocchi piogeni o al diplococco. Nella tubercolosi dalle ulcerazioni polmonari, nel tifo da quelle intestinali, nella difterite dalla faringe o dalle vie aeree, possono penetrare i cocchi piogeni o il diplococco nella corrente sanguigna e localizzarsi sull' endocardio.

Sull' endocarditi che sopravvengono durante gli esantemi, noi sappiamo assai poco: è forse probabile che anche in questi casi si tratti di infezioni associate.

LEZIONE QUINTA

SOMMARIO. — Critica delle varie classazioni delle endocarditi. — Classazione fondata sull' etiologia. — I tipi anatomo-patologici: perchè il nome di *E. verrucosa* sia preferibile a quello di *E. vegetante*. — Vie dell' infezione nell' endocardite. — A che possa attribuirsi il diverso decorso anatomo-patologico e clinico delle endocarditi.

Fino dalla prima lezione sull'endocardite vi dissi come molte e varie siano le classazioni che ne sono state fatte, e su quali criteri erano fondate: la più in uso è quella che ha per base i due tipi anatomo-patologici, quella cioè che divide le endocarditi in *vegetanti* ed *ulcerose*. Ma come avrete Voi stessi potuto rilevare da quanto siamo andati fino ad ora dicendo, questa divisione è tutt'altro che esatta e giusta. Essa ha per base solo alcune apparenze macroscopiche, ma in realtà il processo istologico è analogo in ambedue le forme, poichè in ambedue vi è necrosi e distruzione dell'endocardio, formazione di trombi e infiltramento parvicellare. E, ciò che più vale, queste due forme non sono nemmeno separabili per la loro etiologia, perchè uno stesso batterio vale a produrre ora l'una ora l'altra. Aggiungasi che non di rado esse trovansi combinate sopra un medesimo pizzo valvulare. Infine il nome di *vegetante* è assolutamente improprio, poichè dà l'idea che le efflorescenze endocardiche provengano da una vegetazione del tessuto endocardico. Il nome era adatto quando si credevano composte da un tessuto embrionario nato per la moltiplicazione degli elementi anatomici del-

l'endocardio; oggi diviene inesatto, sapendo che quei rilievi verrucosi sono semplicemente trombi.

Tanto meno accettabile è la classazione delle endocarditi in *acute*, *subacute* e *croniche*, perchè fondata sopra un carattere oltremodo variabile, nè pratico, nè scientifico, quale è il decorso. Oltre a ciò la endocardite cronica primitiva non esiste e la lesione che sotto tal nome viene descritta non è una vera infiammazione, ma un processo ateromatoso, svoltosi nelle valvule. Nemmeno può ammettersi la divisione in *semplici* o *reumatiche* ed in *infettive*, sapendosi oggi che tutte le endocarditi sono di natura infettiva. La distinzione delle endocarditi in *infettive* ed *infettanti*, più che una classazione scientifica, mi appare quasi un giuoco di parole. Per *infettiva* dovrebbe intendersi quella endocardite, che è dovuta ad un agente infettante, il quale si localizza esclusivamente sull'endocardio senza produrre un'infezione di tutto l'organismo: per *infettante* quella dovuta ad un agente infettivo, il quale determini anche una infezione generale. Ma consideriamo pure un'endocardite la più benigna, quella che meglio potrà meritare la denominazione d'infettiva: si crede davvero che anche in questo caso l'azione dell'agente infettante rimarrà localizzata all'endocardio?

No certo, perchè è difficile immaginare che una infezione sorta per via ematogena, quale è l'endocardite, e localizzatasi nel centro circolatorio, decorra senza batteriemia, senza cioè che un numero, sia pur piccolo, di batteri circoli nei vasi: infatti l'esame del sangue, nei casi d'endocardite, suole rivelare la presenza dei batteri. Inoltre la infezione locale darà luogo per lo meno alla penetrazione in circolo dei prodotti tossici dei batteri, cioè alla tossinemia, e di ciò fa prova la febbre, la quale in questi casi indica un modo particolare di reagire dell'organismo di fronte alle tossine batteriche.

Si ha quindi sempre una infezione locale e generale insieme: l' endocardite è dunque sempre infettante e solo può variare l' intensità dell' infezione. Se poi la divisione in *infettiva* ed *infettante* si vuol rendere sinonima di *benigna* e *maligna*, nemmeno in tal modo la nomenclatura acquisterà in precisione scientifica. Potrà essere questa una classazione d'una qualche utilità pratica, ma non è su tali principii che deve stabilirsi la nosografia delle malattie.

Nemmeno potrei accettare incondizionatamente che s' identificasse l'endocardite detta vegetante con la benigna e l' ulcerosa con la maligna.

Infatti, come già vi accennai, l' endocarditi ulcerose sono capaci di guarire, soprattutto se dovute al diplococco capsulato: non sarà certo questo un esito frequente, ma possibile. Per es., ricordo un malato di polmonite, che presentò durante la malattia tutti i segni dell' infiammazione endocardica: guarì, rimanendo però con un vizio valvulare. Dopo circa quattro mesi ebbe un nuovo attacco di polmonite, al quale soccombette. Alla necroscopia trovai le semilunari aortiche accorcite, adese, deformate, per un raggrinzamento cicatriziale: nella milza e nei reni esistevano infarti ialini incapsulati. In questo caso le profonde lesioni endocardiche dimostravano che un processo ulcerativo aveva in parte distrutto le valvule; gl' infarti testimoniavano che si erano prodotti embolismi multipli: nondimeno l' endocardite era guarita. Anche il Netter del resto ha sostenuto la guaribilità dell' endocardite ulcerosa diplococcica.

Una classazione dell'endocardite pare a me che dovrebbe essere fondata sul criterio etiologico: in tal caso soltanto potrebbe dirsi esatta e veramente scientifica. Siccome tutte le endocarditi sono infettive, ma non dovute ad uno stesso batterio, dovremmo denominarle secondo il microrganismo produttore. Si avrebbero

così le endocarditi *diplococciche*, *stafilococciche*, *strettococciche*, *piococciche* se dovute a più piogeni riuniti, ecc. ecc. A questa classazione potrebbe farsi un'obiezione, adducendo la difficoltà grande di riconoscere durante la vita le varie forme, ma non è questa una obiezione valevole.

Se gli attuali mezzi d'indagine clinica non valgono a condurre alla diagnosi, ciò non significa che non potranno divenire in seguito più perfetti, anzi l'osservazione e lo studio del malato diverranno più acuti e più accurati quando il medico sarà convinto che il suo obiettivo diagnostico non è raggiunto. E, sia detto per incidenza, la diagnosi etiologica delle malattie potrebbe in un avvenire non lungo divenire un dovere e non un lusso, come è un dovere la diagnosi d'infezione malarica o sifilitica. Se alle promesse attuali della sieroterapia corrisponderanno i resultati, diverrà indispensabile riconoscere quale specie batterica abbia prodotto una malattia infettiva, poichè solo in tal modo potrà adoperarsi l'antitossina che avrà azione specifica contro quel dato batterio. Mi pare adunque che la classazione delle endocarditi fondata sull'etiologia sia quella che meglio d'ogni altra corrisponda alle esigenze scientifiche e forse pratiche.

Pure ammettendo questa classazione, non è men vero che un'endocardite dovuta ad uno stesso germe può presentarsi sotto tipi anatomo-patologici diversi. La endocardite diplococcica, ad esempio, può essere a tipo vegetante, a tipo ulceroso ed a tipo misto.

Credo perciò che la distinzione di questi varii tipi debba mantenersi e differenziarsi con denominazioni speciali. Nel medesimo modo che distinguiamo una infiammazione diplococcica purulenta da una fibrinosa, credo dobbiamo differenziare un'endocardite diplococcica a tipo *vegetante*, *ulceroso* e *misto*. Solo mi sembra che il nome di *vegetante* per le ragioni già esposte sia

improprio e gli preferisco quello di *verrucosa*, che non compromette niente riguardo alla natura delle escrescenze e si limita a ricordare la somiglianza che queste per la loro forma lobulata, irregolare, hanno con le verruche cutanee.

L' endocardite è indubbiamente una malattia prodotta dalla localizzazione sull' endocardio di batteri circolanti nel sangue, è cioè un' infezione ematogena. È necessario quindi che da qualche punto della superficie del corpo gli agenti patogeni penetrino nell' albero vasale. Nell' endocardite secondaria, le porte d' ingresso possono essere varie e diverse a seconda degli organi, in cui si manifestarono le lesioni della malattia primitiva: nell' endocardite primitiva esse hanno sede o sulla superficie cutanea o sulla mucosa. Nel primo caso il meccanismo di penetrazione sarà diverso secondo la sede e la qualità della malattia primaria; così nel tifo avverrà probabilmente dalle ulcerazioni intestinali, nella tisi dalle caverne polmonari ec. Nel secondo caso i batteri dovranno oltrepassare un epitelio di rivestimento ed il problema si aggira nel sapere se sia o no necessaria una soluzione di continuo. Non voglio entrare su tal proposito in discussioni perchè troppo andrei per le lunghe e perchè d' altronde è questa una questione generale, non relativa alla sola endocardite. Mi basti il dirvi che nei singoli casi le soluzioni di continuo degli epiteli possono consistere in semplici scalfitture, in lievi disepitelizzazioni con gran fatica riconoscibili.

I batteri giunti in circolo si localizzano nell' endocardio, ma in qual parte di questo tessuto? Il Köster ammise che essi penetrassero nei vasi sanguigni delle valvule, vi producessero emboli micotici, cui succederebbero le alterazioni flogistiche, le quali quindi comincerebbero dal profondo dell' endocardio per venir poi alla superficie. Contro tale opinione sta subito un dato di anatomia, cioè la mancanza di vasi sanguigni appunto nello

endocardio valvulare, ove di regola si localizza il processo flogistico.

Il Klebs invece opinò che i batteri circolanti si fermassero sulla superficie endocardica e la loro azione patogena si manifestasse dallo esterno all' interno, inversamente a quello che sosteneva il Köster. Oggi tutti i Patologi si uniscono concordemente in questa ultima dottrina, la quale, come abbiamo veduto, è anche confortata dai risultati dell' endocardite sperimentale.

È però in ogni modo necessario che i batteri circolanti trovino nell' endocardio o nelle valvule condizioni adatte per il loro soffermamento. Vi è noto infatti che nella polmonite si ha sempre batteriemia diplococcica, e nondimeno non si ha sempre endocardite. Quali siano queste condizioni favorevoli possiamo alcune volte supporre, altre volte no. Possiamo supporle ad esempio quando l'endocardite si sviluppa in valvule già malate. Poichè sopra valvule già lese per un processo endocarditico non è difficile che, in occasione d' una nuova malattia infettiva, si localizzi nuovamente la flogosi; anzi in questi casi non sarebbe impossibile che avvenisse quanto supponeva il Köster, cioè che il processo si propagasse dalle parti profonde verso le superficiali, poichè, come già vi dissi, nelle valvule alterate per pregresse infiammazioni possono aversi neoformazioni vasali fino al loro margine libero. Non sarebbe quindi impossibile che un embolo micotico giungesse in uno di questi vasi e facesse svolgere tutto il processo endocarditico con ordine inverso a quello che si osserva più comunemente. Vi dichiaro però che questo è soltanto un meccanismo possibile, ma che non è stato dimostrato.

In altri casi noi non giungiamo a riconoscere le condizioni che favoriscono il soffermamento sull'endocardio dei batteri che si trovano in circolo, ed allora pensiamo a delicate altera-

zioni nutritive dell' endocardio stesso, che sfuggono alla nostra osservazione.

Abbiamo veduto che la endocardite dà luogo in alcuni casi a ulcerazioni più facili e più estese e che clinicamente ha decorso ora benigno ora maligno. Ci possiamo domandare: da che dipende questo diverso modo di comportarsi del processo morboso sia nei rapporti anatomo-patologici sia in quelli clinici?

Non è già in relazione con la specie dell' agente patogeno, poichè un medesimo microrganismo, per es. il diplococco capsulato, lo stafilococco aureo ec., è capace di produrre ora una forma, ora l' altra.

A che dunque attribuire i due fatti?

A chi ben consideri le cose, rimarrà manifesto come il carattere ulcerativo delle lesioni endocardiche stia a indicare una maggiore intensità del processo morboso locale; come il carattere clinico di malignità accenni ad intensità maggiore del processo infettivo generale. Ambedue i fatti possono spiegarsi ammettendo una maggiore virulenza dell' agente infettante. Si sa ormai in modo certo che non sempre i batteri patogeni presentano uguale virulenza e che a seconda del diverso grado di questa gli effetti morbosi sono più o meno gravi. Niente si oppone a che ci si valga di tale dottrina per spiegare la diversità del decorso, che può presentare la endocardite. Il dott. Picchi, dietro mio consiglio, fece in questo Laboratorio degli esperimenti in proposito. Egli provocò nei conigli l' endocardite, adoperando in alcuni casi culture virulente di stafilococco aureo, in altri culture artificialmente attenuate. Inoculando le prime, il decorso dell' endocardite era rapido; inoculando le seconde, l' animale moriva dopo molti giorni ed il processo era meno intenso. In alcuni casi anzi in cui furono usate culture molto attenuate, vennero trovati fatti che attestavano un incipiente processo di

guarigione delle lesioni endocarditiche, si osservò cioè la produzione di un tessuto fibroblastico, che tendeva a sostituirsi al trombo ialino. Tali risultati sperimentali sembrano indicare che il grado di virulenza nell' agente patogeno influisce sul decorso dell' endocardite.

Si comprende infatti che quando i germi saranno assai virulenti produrranno tossine necrotizzanti più energiche, che agiranno sull' endocardio, e tossine più fortemente venefiche, che mescolandosi al sangue determineranno una sintomatologia grave. Al contrario se i germi avranno una virulenza debole, la necrosi sarà meno estesa, meno facilmente il tessuto mortificato si disgregherà e meno intensa sarà la tossinemia. Un argomento in favore di tale supposizione noi lo troviamo anche nel fatto che le endocarditi a decorso maligno facilmente accade osservarle nel corso d'infezioni gravissime, per es. nelle pioemiche e setticemiche, infezioni che sono cagionate da microrganismi certo dotati di forte virulenza. Però, per quanto seducente sia questa dottrina, non dobbiamo dimenticare che a costituire la gravità d' una malattia infettiva può contribuire, oltre la virulenza del germe, anche il potere di resistenza dell' organismo.

Riassumendo quanto siamo venuti fin qui studiando, noi possiamo dichiarare che l' endocardite è una malattia infettiva ematogena, caratterizzata da una infiammazione necrotizzante dell' endocardio e da sintomi e decorso assai variabili per gravità: le piccole differenze nel processo anatomo-patologico, la grande diversità nel quadro clinico, sono con una certa probabilità da attribuirsi al diverso grado di virulenza degli agenti infettanti.

NEFRITI

LEZIONE PRIMA

SOMMARIO. — Nozioni fondamentali sull'istologia del rene: corpuscolo del Malpighi e tubuli renali — stroma connettivale — secrezione orinaria — albuminuria.

Voi ricordate senza dubbio i molti casi di nefrite che vi ho illustrato nel corso dell'anno; spero che non avrete nemmeno dimenticato le circostanze nelle quali le lesioni renali si erano presentate, nè i legami che, secondo quanto v'indicavo, riunivano quelle lesioni con le altre alterazioni esistenti nei cadaveri. Mi sono proposto ora di studiare in modo complessivo, insieme a Voi, il capitolo delle Nefriti.

Secondo il consueto, prima di trattare la parte anatomo-patologica, voglio ricordarvi in poche parole le nozioni principali sull'istologia del rene.

Quest'organo è costituito dalle piramidi e dalla sostanza corticale, la quale ricuopre ed involge le piramidi stesse. La parte glandulare del rene risulta composta da una quantità grandissima di canaletti, i quali hanno la loro origine nella corticale e con un decorso assai tortuoso scendono nelle piramidi o sostanza midollare fino all'apice delle papille, dove sboccano nei bacinetti. Seguendo il decorso di un canaletto, vediamo come alla sua origine, nella corticale, esista un rigonfiamento sferico di 2 a 3 decimi di millimetro di diametro, che è il *corpuscolo del Malpighi*. A questo tien dietro un canalicolo, che ha un diametro di 45 millesimi di millimetro circa: esso descrive un

tragitto tortuoso, contorto, s' inalza nella corteccia fino a raggiungere lo strato sottocapsulare, ove insieme ad altri canaletti simili forma la *cortex corticis;* di qui scende verticalmente in basso, attraversa tutta la sostanza corticale, penetra nelle piramidi, che percorre per un certo tratto; risale in alto nella sostanza corticale fino al corpuscolo da cui è partito ed al quale va ad addossarsi. Comincia da questo punto ad acquistare di nuovo un decorso tortuoso e va a sboccare in un altro canalicolo, il quale partendo dalla corticale scende direttamente in basso nelle piramidi e, dopo essersi unito ad altri canali, va a terminare all' apice delle papille. Quella porzione del canalicolo che tiene dietro al corpuscolo, che è tortuosa e sale a formare la *cortex corticis,* dicesi *tubulo contorto:* la porzione che scende in basso e poi risale, descrivendo un'ansa a convessità rivolta inferiormente, dicesi *ansa del Henle,* e *parte discendente* e *ascendente* di questa. Quella parte del canalicolo che al terminare della porzione ascendente dell'ansa ridiventa tortuosa prima di sboccare in un altro tubulo, dicesi *tubulo intermedio.* Il canale, in cui questo sbocca, dicesi *tubulo retto.* Questo dalla sostanza corticale scende verticalmente nelle piramidi; a differenza degli altri, che non si anastomizzano mai, esso si anastomizza, cioè riceve lo sbocco di varii tubuli intermedi appartenenti a diversi corpuscoli. E non solo si unisce a questi, ma anche ad altri tubuli retti, venendo così a costituire canali sempre più larghi, i quali sono detti *collettori;* questi alla loro volta si riuniscono, formano canali più ampi, che sotto il nome di *papillari* sboccano all' apice di ogni papilla in un numero variabile da dieci a quindici. Quella porzione di canalicolo che va dal corpuscolo al tubulo retto rappresenta la parte secernente del rene: quella che va dal tubulo retto alla papilla forma il principio dei canali escretori.

I tubuli retti sono riuniti in piccoli fasci, che s'inalzano perpendicolarmente dalle piramidi nella corteccia. Tali fasci sono più larghi dal lato delle piramidi e si assottigliano a misura che s'inalzano, costituendo così altrettante piccole piramidi sovrapposte alle piramidi vere. Essi chiamansi *raggi midollari* o *piramidi del Ferrein*, e conferiscono uno speciale aspetto striato alla sostanza corticale. Lo spazio che separa nella sostanza corticale i raggi midollari dicesi *laberinto*, ed ivi si trovano i corpuscoli, i tubuli contorti, ecc., i quali formano così una corona intorno a ciascun raggio midollare: nei tubuli retti collocati nel centro, vanno a sboccare i tubuli oriniferi provenienti dai glomeruli posti alla periferia. Il complesso anatomico costituito da un fascio di tubuli retti (raggio midollare), dai corpuscoli e dai tubuli (contorti, anse dell' Henle, intermedi) ad essi collegati dicesi *lobulo renale* e rappresenta l'unità anatomica del rene, in quanto questo è formato da un gran numero di lobuli riuniti.

Studiamo ora più da vicino le varie porzioni dei canali orinari, cominciando dal corpuscolo.

Il corpuscolo del Malpighi ha una forma sferica ed un diametro nell'uomo di 0,2-0,3 mm.; risiede nella sostanza corticale fuori che nella *cortex corticis*, la quale ne è assolutamente priva ed è composta dai tubuli contorti soltanto. Il corpuscolo consta di una parte vascolare o *glomerulo* e della *capsula*.

Il glomerulo è formato da un'arteriola, la quale dicesi *afferente* e che si divide in un gran numero di vasellini intrecciantisi e anastomizzantisi tra loro. Essi col loro intreccio compongono una massa sferica, alla periferia della quale si ripiegano in forma di ansa con convessità rivolta verso la periferia stessa; poi vanno convergendo verso il punto corrispondente all'arteria afferente e si riuniscono in un ramo unico, il quale decorre ac-

canto all'arteria afferente e dicesi *arteria efferente*. Tra le due arterie non corre altra differenza che una maggior piccolezza del calibro della seconda di fronte alla prima. Dunque anche il vaso efferente è una vera arteria e non già una vena.

Il glomerulo vascolare, così chiamato impropriamente perchè non si tratta di un gomitolo come indicherebbe il nome, è circondato da una capsula, la quale dicesi *capsula del Bowman*. Perchè possiate formarvene un' idea chiara, supponete che il tubulo orinario sia un canale membranaceo con una delle sue estremità rigonfiata a sfera, che il gomitolo vascolare si infossi in un punto di questo rigonfiamento e, spingendone innanzi la parete e rivestendosene, venga a ripiegarla a mo' di dito di guanto. La capsula risulta cosi composta da due foglietti, come una sierosa; uno dei quali aderisce al gomitolo vascolare, circonda le arterie afferente ed efferente, come l'epicardio circonda il fascio vascolare, poi si ripiega per costituire il foglietto esterno, che si continua con la parete del tubulo contorto. Tra i due foglietti rimane uno spazio, che si continua con la cavità del tubulo contorto. Questo si apre nella capsula nel punto opposto a quello in cui penetrano l'arterie afferente ed effe-rente; è più ristretto in corrispondenza dello sbocco, dove presenta come un colletto, dopo il quale si slarga e viene a raggiungere un diametro di 45 μ.

L'arteria afferente e l'efferente hanno la solita tessitura di tutte le arterie; i vasellini che compongono il glomerulo hanno una costituzione semplicissima, risultano cioè di una membrana endoteliale sparsa di nuclei. Essi rassomigliano quindi moltissimo nella tessitura ai vasi capillari; forse ne differiscono in certe particolarità, su cui non credo opportuno di insistere. La capsula del Bowman è fatta da una membrana anista, sottilissima nella porzione *glomerulare*, più grossa nella porzione

esterna o *parietale*. La sua superficie interna, limitante la cavità della capsula, è rivestita ovunque da un epitelio composto da cellule piatte, foliacee, simili alle endoteliali, delle quali nei preparati ordinari non si scorge che il nucleo circondato da scarsissimo protoplasma.

Anche tra le anse vascolari del glomerulo, negli spazii interposti ai vasellini, si vedono numerosi nuclei rotondi ed ovali, a proposito dei quali è stato discusso molto se appartenessero a cellule connettivali o epiteliali. Oggi però si ammette comunemente che le cellule intervascolari siano veri epiteli, come viene anche dimostrato dagli studii embriologici. Non si giunge a ritrovare nell'interno del glomerulo un connettivo ben riconoscibile se non forse all'intorno delle arterie afferenti ed efferenti.

La membrana capsulare si continua direttamente con quella dei canalicoli urinari, conservando il medesimo aspetto anisto. I canalicoli sono dunque limitati da una membrana, la cui superficie interna è tappezzata da un epitelio; questo ha caratteri diversi secondo le varie sezioni del canalicolo renale. Nei tubuli contorti il rivestimento epiteliale è fatto da grosse cellule cubiche molto alte, sicchè l'apertura del tubulo apparisce piccola di fronte all'ampiezza del canale; le cellule sono spesso a contorni indistinti, hanno un grosso nucleo, appariscono riccamente granulose e perciò così opache da nascondere molte volte il nucleo. Le granulazioni sono sparse senza ordine nella porzione della cellula che guarda l'apertura del canalicolo: nella parte basale invece l'aspetto granuloso è dovuto a tanti elementi simili a bastoncini paralleli l'uno all'altro e diretti verso la parte libera; sono queste le cellule bastonciniformi descritte anche in altre glandule.

L'ansa del Henle presenta un rivestimento epiteliale di-

verso nelle sue due parti. Prima di tutto però voglio rammentarvi che essa non ha dappertutto un diametro uguale. Più comunemente il tubulo contorto scendendo dalla corticale a costituirne la branca discendente si ristrettisce in modo da avere un diametro di 14 μ in media. Dopo essersi ripiegato in alto per formare la branca ascendente, si allarga di nuovo fino a raggiungere la larghezza di 20-26 μ, ed inalzandosi viene ad applicarsi al glomerulo, al quale resta unito da scarso connettivo, nel punto opposto a quello in cui sbocca il canalicolo contorto (Golgi), cioè accanto all' arteria afferente ed efferente. Da alcuni viene stabilita una sinonimia tra porzione stretta della ansa e branca discendente, tra porzione larga e branca ascendente; ma a torto, perchè, come il Golgi ha dimostrato, questa disposizione non è costante. In alcuni casi infatti tutta l' ansa è ugualmente larga o stretta; altre volte è larga la porzione discendente, ristretta l' ascendente. Quanto all' epitelio di rivestimento dell' ansa, la parte ristretta è rivestita da cellule appiattite, poco ricche di protoplasma, simili in parte alle endoteliali; la porzione larga da cellule simili a quelle dei tubuli contorti.

Il tubulo intermedio ha una larghezza di 40 μ e possiede un epitelio fatto da cellule cubiche o poligonali con protoplasma chiaro, omogeneo, rifrangente; tale aspetto speciale serve a fare riconoscere con facilità il tubulo intermedio dai contorti e dalle porzioni larghe delle anse del Henle con le quali si trova mescolato. L' epitelio dei tubuli retti è cubico, con protoplasma chiaro: esso, a misura che il tubulo scende nelle piramidi e nelle papille, diviene più alto e finisce con l' essere cilindrico nei canali collettori e papillari, i quali raggiungono un diametro di 200-300 μ.

Vi ho detto poco fa che il glomerulo è costituito dalla

divisione di un' arteriola. Di dove proviene quest' arteria? Ciò mi porta a dirvi due parole sul modo di distribuzione dei vasi nell' interno del rene.

Le divisioni dell' arteria renale penetrano nell' interno del rene percorrendo gli intervalli tra le piramidi; s' inalzano verso la corteccia e, giunte a livello della base delle piramidi, mandano delle branche che circondano ad arco la base stessa. Da tali branche, dette *arcuate*, si alzano perpendicolarmente delle arteriole, le quali percorrono la sostanza corticale, passando tra i raggi midollari o piramidi del Ferrein, e sono chiamate *arterie interlobulari*. Da queste si staccano da un lato e dall' altro piccoli rami trasversali, detti arterie *glomerulari*, ciascuna delle quali, giunta al corpuscolo, prende il nome di *afferente*, si risolve in capillari formando la rete mirabile del glomerulo per ricostituire in ultimo l'arteria *efferente*. Si possono quindi paragonare i glomeruli Malpighiani a tante ciliegè appese all' arteria interlobulare, e l' arteria glomerulare al gambo delle ciliege stesse. L' arteria efferente, uscita dal glomerulo, si divide in capillari, che formano delle maglie intorno ai tubuli orinari della sostanza corticale. Da questi capillari provengono poi le vene.

Le vene che nascono nella corteccia vanno a confluire in rami più grandi, i quali hanno un decorso parallelo a quello delle arterie interlobulari e diconsi vene *interlobulari*; esse scendono in basso verso la base delle piramidi, ove formano le vene *arcuate*, analoghe per il decorso alle arterie omonime. Le venuzze più superficiali, situate proprio sotto la capsula del rene, hanno un andamento convergente come i raggi di una ruota, e sboccano in vene centrali più ampie che appartengono al sistema delle interlobulari. A queste figure raggiate si dà il nome di *stelle del Verheyn*. Le vene arcuate si riuniscono in rami

più ampli che scendono verso l'ilo renale, percorrendo parallelamente alle arterie gl'intervalli delle piramidi.

Quanto alla circolazione sanguigna delle piramidi basterà ch'io ve ne dica poche parole. I rami arteriosi che la percorrono hanno una doppia origine. Dalle arterie arcuate scendono nelle piramidi delle arteriole chiamate *rette*, le quali si dividono in capillari. Dall'arterie efferenti dei glomeruli più vicini alle piramidi, appena uscite dal glomerulo, partono dei ramuscoli arteriosi, che penetrano nella sostanza midollare e si risolvono al solito in capillari. I diversi capillari si ricompongono in vene, che vanno a sboccare nelle vene arcuate.

Queste varie parti che io vi ho ricordato, corpuscoli e tubuli, sono tenute insieme da uno stroma connettivale scarsissimo e delicato. Esso è così poco abbondante che le sezioni dei tubuli appariscono quasi contigue: qua e là negli interstizi si riconoscono i nuclei di cellule piane di connettivo applicate tra i fascetti fibrosi componenti lo stroma.

Il rene è ravvolto da una membrana o *capsula* fibrosa assai sottile, i cui strati più esterni sono fatti da densi fasci di connettivo; i più interni da fasci delicati, scarsi, d'aspetto quasi areolare, che penetrano nella glandula confondendosi con lo stroma intertubulare. Per la delicatezza dello strato interno la capsula aderisce lassamente al rene e in condizioni normali è facile distaccarla senza lacerare il parenchima.

Vi ho già detto che nel rene si distingue una parte secernente ed una parte escretiva. Non voglio entrare nel campo della fisiologia, per la quale vi rimando ai classici lavori del Heidenhain, del Nussbaum ecc.: vi dirò soltanto che, per quanto riguarda la porzione secernente del canalicolo urinario, i varii tratti di questo funzionano differentemente. Così nel glomerulo si secerne l'acqua con alcuni sali, fra cui specialmente il cloruro

di sodio: gli altri elementi, urea, acido urico, pigmenti ecc., sono eliminati dal sangue mediante l'attività elettiva delle cellule dei tubuli contorti e delle parti larghe dell' anse del Henle. Sembra anzi che queste cellule possano avere una vera azione chimica sintetica, riduttiva ecc., poichè, per esempio, comporrebbero l' acido ippurico, non preformato nel sangue, trasformerebbero la bilirubina in urobilina ecc.

Nel glomerulo, come vi ho detto, si secerne l' acqua; ma non bisogna credere che si tratti di un semplice fenomeno fisico di filtrazione. Il processo invece è molto più complicato perchè il liquido che esce dai vasi glomerulari non contiene albumina, mentre questa si trova nel siero del sangue. Deve quindi esistere nel glomerulo un' attività speciale che impedisce all' albumina di uscire dai vasi. Oggi, infatti, seguendo la teoria del Bowman, si ammette, contro quanto sosteneva il Ludwig, che gli epiteli glomerulari e forse anche gli endoteli delle anse vascolari, finchè sono integri, impediscono all' albumina di attraversare le pareti dei vasi. Quando esiste una lesione anche lieve di questi elementi cellulari, l' albuminuria apparisce. Un esempio classico dell' influenza di queste cellule Voi lo avete in un esperimento semplice ed ingegnoso. Se ad un animale si occludono con una legatura temporanea le arterie renali, s' impedisce l' afflusso del sangue ai glomeruli e la secrezione orinaria cessa. Se dopo breve tempo si toglie la legatura, il sangue torna a circolare, l' orina si secerne di nuovo, ma è albuminosa. In tal caso la temporanea mancanza del sangue e dell' ossigeno ha indotto nei vasi e negli epiteli glomerulari una lesione nutritizia assai lieve, ma sufficiente a paralizzarne la funzione. In seguito, ritornata normale la loro nutrizione per il ristabilito circolo, essi riacquistano la potenza d' impedire il passaggio dell' albumina e l' albuminuria cessa.

Intanto a me basta che ricordiate come l' albuminuria rappresenti un sintomo, il quale ha il suo substrato anatomico in una lesione glomerulare. Questa lesione potrà essere tanto minima da sfuggire agli attuali mezzi d' indagine, ma la sua esistenza non è perciò meno reale. Ciò affermando, faccio astrazione della così detta *albuminuria fisiologica*, sulla quale non vi nascondo che io sono abbastanza scettico.

LEZIONE SECONDA

SOMMARIO. — Cenni storici sulle nefriti. — Anatomia patologica generale delle nefriti. — Lesioni degli epiteli: tumefazione torbida, degenerazione vacuolare, grassa, necrosi ialina, disfacimento granulare. — Glomerulite acuta: desquamativa, emorragica, trombizzante, proliferante, essudativa. — Rapporti della glomerulite acuta con la flogosi.

Dopo avervi ricordato le principali nozioni d'istologia e fisiologia, possiamo entrare nel campo dell'anatomia patologica delle Nefriti.

Mi sembra indispensabile che, senza perdermi in particolari, vi esponga almeno a grandi linee per quali fasi storiche passò la dottrina delle nefriti

Lo studio vero delle nefriti comincia nel 1837 col Bright, non essendone stati dati precedentemente che pochi accenni e incompleti. Il Bright pose in raffronto certi sintomi clinici, cioè l'edema e l'albuminuria, con le lesioni renali, e dimostrò come questi tre fatti andassero spesso insieme collegati. Nella sua memoria, parlando delle lesioni anatomo-patologiche, descrisse tre tipi di alterazione renale. Nel primo, il rene era di volume normale, pallido, di colorito grigiastro, molle; nel secondo, era aumentato di volume, giallognolo, o variegato con macchie rosse e grigiastre, con capsula che si staccava facilmente; nel terzo, il rene era piccolo, duro, con la superfice irta da irregolarità e da granulazioni. Rimase incerto se questi tre tipi anatomici rappresentassero tre malattie differenti, oppure tre stadi diversi

di una medesima malattia; dichiarò anzi essere questa una questione, che egli non si sentiva in grado di sciogliere. Nel 1851 il Frerichs sostenne che i tre tipi del Bright formavano una malattia unica, la quale secondo i varii stadi assumeva aspetti differenti. Nel primo stadio il rene era di volume presso a poco normale, iperemico, molle: si aveva cioè il periodo congestivo della infiammazione; nel secondo, il rene era aumentato di volume, pallido, con capsula che si staccava facilmente: era questo il periodo essudativo; nel terzo, il rene era granuloso, piccolo, per il passaggio al periodo atrofico. Il Virchow si accostò in gran parte all' idee del Frerichs.

A questo concepimento unicista della nefrite altri si opposero; Wilks, Johnson, Dickinson ecc. ammisere due o più forme di nefriti; lo Charcot, il Bartels ecc. accettarono e diffusero nelle loro opere tale dottrina. Si sostenne che esistessero tipi clinici differenti di nefrite e che ad ogni tipo corrispondesse un substrato anatomico speciale del rene. In un primo tipo la malattia decorreva acutamente; le orine erano scarse e sanguinolente; vi erano edemi, anasarca; i reni si trovavano non molto aumentati di volume, molli, iperemici. Nel secondo tipo la malattia terminava per lo più con la morte in uno spazio variabile da 10 a 20 mesi: durante la vita gli edemi erano abbondanti, le orine scarse con molta albumina: alla necroscopia i reni apparivano grossi, con capsula non aderente; avevano un colorito talora biancastro simile alla carne di anguilla o all' avorio, talora variegato con macchie gialle alternate a macchie rossastre. In un terzo tipo la malattia aveva un andamento lungo, fino di 10, 15 e più anni; mancavano gli edemi oppure erano scarsi, le orine erano abbondanti con poca albumina; esisteva quasi sempre ipertrofia del ventricolo sinistro; si manifestavano delle retiniti; la morte avveniva ordinariamente per uremia:

i reni erano piccoli, atrofici, granulosi, di colore fondamentale ora rossastro ora biancastro con granulazioni giallognole. Al primo tipo si dette il nome di *nefrite parenchimatosa acuta;* al secondo di *nefrite parenchimatosa cronica* o *grosso rene bianco* o *variegato;* al terzo di *nefrite cronica interstiziale* o *piccolo rene rosso* o *bianco.* A questi tre tipi se ne aggiungeva da alcuni anche un quarto, la degenerazione amiloide del rene.

Questa teoria ebbe un momento di grande favore, ma non si tardò a riconoscere che, essendo basata sull' esistenza di tipi clinici diversi, a ciascuno dei quali doveva corrispondere uno speciale substrato anatomo-patologico, essa non rispondeva sempre alla realtà dei fatti. Si vedevano individui che durante la vita avevano presentato i fenomeni di una nefrite parenchimatosa, nei quali poi alla necroscopia si trovava il piccolo rene granuloso invece del grosso rene bianco. Altre volte, mentre il decorso clinico portava alla diagnosi di nefrite interstiziale, si trovava alla necroscopia il grosso rene bianco.

Alcuni Patologi, tra i quali in modo speciale il Weigert, dallo studio istologico dei reni malati conclusero che tra le varie forme di nefrite non esistevano differenze speciali: il processo anatomico sarebbe nel fondo uguale in tutte e le diversità di aspetto dipenderebbero dall' estensione o dal grado delle lesioni.

Più di recente il Lecorché ed il Talamon presero quasi una posizione intermedia tra gli unicisti e i dualisti. La nefrite è acuta o cronica. L' acuta può guarire o passare allo stato cronico, nel qual caso produce il grosso rene variegato: questo o si trasforma nel grosso rene bianco che è uno stadio terminale, o passa nel piccolo rene bianco, che è pure uno stadio finale della malattia. La cronica o guarisce o produce direttamente il piccolo rene granuloso bianco o il piccolo rene granu-

loso rosso. Il grosso rene bianco ed i piccoli reni granulosi rappresentano dunque l' esito ultimo d' una nefrite ed il primo non può trasformarsi nei secondi.

Alcuni nello studio delle nefriti sono partiti dal concetto etiologico ed hanno cercato di classarle secondo le cause che le producevano. È questa la via più scientifica, la più feconda di resultati ed è a maravigliare che non sia stata seguita con maggiore perseveranza. Noi la percorreremo insieme fino ai limiti concessi dalle attuali nostre cognizioni, ed alla sua stregua giudicheremo cosa debba pensarsi sui diversi tipi anatomici delle nefriti e sulla loro reciproca trasformazione.

Entrando ora nel campo anatomo-patologico, mi sembra che per evitare poi ripetizioni sia utile studiare dapprima l' anatomia patologica generale delle nefriti.

Le lesioni più ordinarie in queste malattie risiedono negli epiteli, nei glomeruli, nello stroma connettivale: parleremo successivamente di ciascuna.

Negli epiteli possiamo trovare alterazioni diverse secondo i varii casi. La più lieve consiste nella *tumefazione torbida* delle cellule, le quali appariscono rigonfie ed ingrossate talora enormemente. La loro forma resta alterata, i contorni non sono più netti, il citoplasma è finamente granuloso; i granuli sono di sostanze proteiche o albuminoidi, poichè si rischiarano sotto l' azione dell' acido acetico o della potassa. Il nucleo rimane oscurato dalle granulazioni del citoplasma, ma è sempre nettamente dimostrabile mediante la colorazione.

Abbiamo poi la *degenerazione vacuolare*. Nelle cellule epiteliali si trovano come delle cavità, o, per dir meglio, si vedono delle masse sferiche, che non si colorano, omogenee, rifrangenti la luce, d' aspetto vitreo. Esse non sono costituite nè da sostanza colloide nè mucosa; fanno apparire la cellula come forata da

tanti vuoti e da ciò appunto il nome di vacuolare dato alla degenerazione. Queste sfere di aspetto vitreo si possono trovare nell'interno della cellula, oppure in corrispondenza del suo estremo libero, in modo da sporgere in parte nella cavità del tubulo; sono anche libere nella cavità stessa. Tali alterazioni furono da alcuni considerate come artificiali, cioè come prodotte dall'azione dei liquidi adoperati per fissare il tessuto: sarebbero vacuoli avvenuti per una retrazione del citoplasma. Però le ricerche fatte dal Cornil dimostrerebbero che si tratta di un vero stato patologico dello epitelio, consistente nella produzione intracellulare d'una sostanza ialina affine alla colloide; questa sostanza forma delle sfere che possono per distruzione parziale o totale del corpo cellulare rimanere libere nella cavità dei tubuli.

Abbiamo poi da considerare la *degenerazione grassa.* Nel citoplasma si trovano granulazioni più o meno abbondanti, che si colorano in nero coll'acido osmico e sono in generale molto piccole: la loro quantità dipende dall'essere il processo degenerativo più o meno avanzato.

Allorchè queste varie alterazioni hanno raggiunto una certa estensione ed intensità, accade che le cellule epiteliali non si trovino più a formare un rivestimento regolare al tubulo, ma alcune di esse si vedono distaccate e libere nell'interno del canale: si ha cioè la *desquamazione* dello epitelio tubulare.

Un'alterazione più grave dell'epitelio renale è rappresentata dalla *necrosi ialina.* Le cellule hanno un aspetto meno torbido del normale, sono talora quasi omogenee, talora un po' granulose: il loro nucleo ha affatto perduto la proprietà di tingersi con i colori nucleari ed apparisce come un corpiciattolo pallido nell'interno del citoplasma. Qualche volta il nucleo non è più riconoscibile.

In un'altra maniera di alterazione la sostanza cromatica si è come disciolta nel nucleo, il quale ha l'aspetto di un corpiciattolo intensamente ed uniformemente colorato, con contorni irregolari. Altre volte il nucleo è scomparso e la cromatina si ritrova nel citoplasma in forma di piccoli frammenti.

Molte volte le varie alterazioni dell'epitelio tubulare si trovano riunite in uno stesso canalicolo; accade allora facilmente che le cellule così alterate abbiano tendenza a disfarsi e risolversi in ammassi granulosi, che riempiono in parte o in totalità i tubuli. Insieme a queste masse di granulazioni proteiche o grassose non è difficile ritrovare cellule sempre riconoscibili, ma alterate in uno dei modi ricordati. Tale *disfacimento granulare* delle cellule si può osservare anche in tubuli, che conservano parte del loro epitelio aderente alla parete.

Passiamo ora a studiare le alterazioni del glomerulo. Fu primo il Klebs a descrivere una malattia del glomerulo, caratterizzata dalla moltiplicazione dei nuclei in esso contenuti, alla quale diede il nome di *glomerulite*. Egli credè che in conseguenza del moltiplicarsi dei nuclei i vasi glomerulari rimanessero schiacciati in modo che il sangue non vi potesse più circolare; da ciò come conseguenza diretta derivassero la anuria e la uremia. Queste idee variarono poi notevolmente per gli studii ulteriori.

Le lesioni che costituiscono lo stato morboso chiamato *glomerulite acuta* variano nei diversi casi, e secondo le loro qualità se ne possono distinguere diverse specie.

Una tra esse è la *desquamativa*. I vasi del glomerulo sono dilatati e ripieni di sangue; esiste cioè iperemia. Le cellule epiteliali che rivestono la superficie parietale e glomerulare della capsula appariscono grosse e tumefatte: alcune, sempre ade-

renti, sporgono a maniera di rilievi globosi o fusiformi; altre sono attaccate per un sottile peduncolo, acquistando così la forma di clave, la cui parte rigonfia pende nella cavità capsulare; altre sono libere, distaccate, desquamate in questa cavità. Le cellule presentano i segni della tumefazione torbida, più di rado quelli della degenerazione grassa o della necrosi ialina, alterazioni che pure si riconoscono nelle cellule intervascolari del glomerulo. Nell' interno della cavità capsulare si trovano degli ammassi di una sostanza granulosa, costituiti da albumina precipitata per l' azione dei reattivi usati per fissare e indurire il tessuto. È facile anche vedervi dei globuli rossi e bianchi; in alcuni casi però tali elementi mancano completamente.

Gli endoteli dei vasi del glomerulo sono spesso tumefatti, con segni di degenerazione grassa, resa manifesta dalla presenza di granuli adiposi nel loro protoplasma. Non ho mai veduto fatti i quali attestino una loro moltiplicazione, come vogliono Langhans e Nauwerck. Ho invece notato non di rado come, nell'interno dei capillari, si trovino cellule endoteliali distaccate, le quali però non appartengono tutte ai vasi glomerulari, ma in parte almeno vi giungono dall'arteria afferente. In queste, come anche nell'arterie glomerulari, nell'interlobulari, ecc., si osservano liberi nel vaso endoteli distaccati, con granuli adiposi nel protoplasma.

È stata spesso descritta nella glomerulite una moltiplicazione degli epiteli glomerulari e capsulari. Non ho mai osservato fatti che appoggiassero tale opinione. Negli epiteli si palesano solo fenomeni degenerativi: non vi è traccia di cariocinesi, almeno nelle forme recenti. Talora le cellule desquamate sembrano accumularsi in qualche punto della capsula; se qui cade la sezione, si trovano raccolte in più strati e potrebbero simulare una neoformazione, ma in realtà in quegli elementi si scoprono

le consuete metamorfosi regressive. Credo anche che siano state interpetrate come moltiplicazione degli epiteli le immagini che si osservano nelle prime fasi della glomerulite sclerotizzante e che, come vedremo, dipendono dalla presenza di fibroblasti.

Talora, insieme alle alterazioni della glomerulite desquamativa, si trova nell'interno della capsula una grande quantità di globuli rossi, i quali possono anche essere tanto abbondanti da comprimere e schiacciare il glomerulo. È questa la *glomerulite emorragica.* Naturalmente il sangue dalle cavità capsulari passa nei relativi tubuli e li riempie.

In alcuni casi abbastanza rari, i segni della desquamazione e delle altre lesioni epiteliali sono poco apprezzabili: invece un numero maggiore o minore di anse vascolari sono obliterate da trombi fibrinosi o ialini, i quali si possono anche propagare nelle arterie afferenti ed efferenti. Si ha così la *glomerulite trombizzante* a cui si associano con facilità emorragie più o meno estese sia nelle capsule sia nello stroma. Anche in questi casi nell'interno delle capsule si sogliono trovare gli ammassi granulosi di albumina precipitata.

Viene anche descritta una *glomerulite proliferante,* caratterizzata dalla proliferazione delle cellule epiteliali del glomerulo, ma vi confesso che non sono mai riuscito a vederne un solo esempio e che debbo metterne molto in dubbio l'esistenza. Per verità non di rado i glomeruli danno l'impressione di essere più ricchi di nuclei del normale, e ciò potrebbe attribuirsi ad una iperplasia cellulare, ma studiando i preparati con attenzione ci si convince che quei nuclei appartengono a leucociti contenuti nei vasi o interposti alle anse. Giammai nelle nefriti acute sono giunto a scoprire segni di una proliferazione degli epiteli capsulari o glomerulari: ho veduto invece qualche volta segni di cariocinesi nelle nefriti subacute o croniche, ma in tali circo-

stanze questi fatti si potevano interpetrare senza sforzo come fenomeni di rigenerazione.

In un'ultima forma di glomerulite si trova, oltre le modificazioni proprie di una tra le forme già descritte, un numero più o meno grande di leucociti nell' interno delle capsule, insieme a pochi globuli rossi: i leucociti appartengono in massima parte alla varietà polinucleata. Anche nel glomerulo, tra ansa ed ansa vasale, si vedono alcuni globuli bianchi, anzi, come già vi dicevo, tal fatto dà l'impressione di un aumento dei nuclei glomerulari. Nei tubuli pure si ritrovano dei globuli bianchi provenienti dalle cavità capsulari. Evidentemente la presenza di questi leucociti nelle vie orinarie rappresenta un fenomeno di emigrazione flogistica, la quale ha il suo punto di partenza nei vasi glomerulari: infatti si trova associata ad una infiltrazione leucocitica nello stroma, di cui parleremo in seguito. A tale varietà di glomerulite darei il nome di *essudativa*.

Questi varii tipi di glomerulite non si presentano nelle nefriti così puri e isolati come a scopo didattico vi ho descritto. È facile anche trovarne diversi ad un tempo in un medesimo rene, anzi in uno stesso preparato microscopico.

Le forme, che io vi ho descritto, rappresenterebbero varietà della *glomerulite acuta* e, come il nome stesso di glomerulite indica, sarebbero considerate quali alterazioni flogistiche del glomerulo. Ma su tal punto vale la pena che ci fermiamo un momento.

Quali sono nella glomerulite i fenomeni di natura veramente flogistica?

Le alterazioni dell'epitelio capsulare e glomerulare sono senza dubbio fatti degenerativi: ormai nessuno più dubita che anche la tumefazione torbida appartenga alle metamorfosi regressive. D'altra parte noi sappiamo anche che sotto gli stimoli flogistici gli epiteli vanno incontro a processi degenerativi.

La trombosi delle anse vascolari nemmeno è un fatto flogistico: essa indica una alterazione dell'endotelio vasale in seguito alla quale il sangue si è coagulato. Rimarrà a indagare quale sia l'alterazione, quale la causa che l'ha prodotta, ma ad ogni modo il fatto non può considerarsi come segno d'infiammazione.

Vedemmo che la moltiplicazione dei nuclei nel glomerulo, o in altri termini la moltiplicazione dell'epitelio glomerulare, è più che dubbia: esistesse anche, non sarebbe da riguardare come un fatto flogistico, poichè non sarebbe logico ammettere che nel rene, in seguito all'infiammazione, si producessero fatti diversi da quelli che si verificano negli altri organi.

Imperocchè qual è il fatto caratteristico della infiammazione, senza del quale oggi non si può dire che esista? Evidentemente l' essudato. Ora, dove è l'essudato nella glomerulite?

L'essudato, Voi lo ricordate, è costituito da una parte liquida e da una parte morfologica: uno dei componenti chimici più importanti della prima è l'albumina. Nella cavità del glomerulo nei casi di glomerulite è facile dimostrare la presenza dell'albumina: è essa sempre l'indizio d'un essudato?

La presenza dell'albumina nelle capsule, o in altre parole l'albuminuria, non si può senz'altro riguardare come un segno di flogosi del glomerulo; essa indica solo che i vasi del glomerulo e l'epitelio che li riveste sono alterati in modo da lasciare passare l'albumina del sangue. Perciò noi ritroviamo l'albuminuria anche nella stasi, nella legatura temporanea dell' arteria renale, ecc., cioè in seguito a lesioni che niente hanno di comune con la flogosi.

Di un valore decisivo per ammettere la natura flogistica della glomerulite, sarebbe l'accertamento nelle vie orinarie della parte morfologica dell'essudato, cioè dei leucociti e dei globuli rossi. Il fatto è indiscutibile nella glomerulite essudativa, sulla

cui natura flogistica non cade dubbio. Ma in certi casi di nefriti tossiche o di nefriti infettive secondarie acute si cercano inutilmente i segni di un essudato: nelle cavità delle capsule e dei tubuli mancano completamento i globuli bianchi, oppure se vi se ne scopre qualcuno, esistono anche dei globuli rossi in numero tanto prevalente da far pensare, piuttosto che ad una emigrazione flogistica, a piccole emorragie sia per diapedesi sia per rottura. Per quali dati noi possiamo in questi casi ammettere la natura infiammatoria delle alterazioni glomerulari? Non vi nascondo che non so vederci altro che lesioni di carattere degenerativo.

In ogni glomerulite distinguerei tre serie di fenomeni: i *vasomotorii*, rappresentati dall'iperemia; i *degenerativi*, che colpiscono gli endoteli vasali e gli epiteli glomerulari e capsulari; i *flogistici*, caratterizzati dall'emigrazione leucocitica. I degenerativi esistono sempre e talora sembrano formare da soli l'alterazione glomerulare; i vasomotorii possono avere intensità molto variabile nei diversi casi, in relazione con l'acutezza del processo e con la causa determinante; i *flogistici* sembrano in certi casi mancare in modo completo.

LEZIONE TERZA

SOMMARIO. — Sclerosi glomerulare. — Lesioni dello stroma renale: edema: infiltrazione leucocitica o parvicellulare; infiltrazione fibroblastica; iperplasia del connettivo e nefrite interstiziale. — Cisti renali. — Estensione delle lesioni nelle nefriti. — Cilindri renali.

Esiste un'altra alterazione del glomerulo, per la quale esso perde completamente la tessitura vascolare e assume l'aspetto d'un nodulo di apparenza fibrosa o fibro-ialina. Il glomerulo così modificato può avere una forma sferica o lobulata: il tessuto che lo compone ha un aspetto omogeneo, quasi ialino o lievemente fibrillare; presenta una grande affinità per certe sostanze coloranti, quali l'orange, la fucsina acida, l'eosina. In questa massa fibro-ialina si vedono qua e là dei nuclei allungati, ovali: vi si trovano delle fessure o cavità, le quali qualche volta contengono una o due cellule poligonali, con grosso nucleo, di aspetto epitelioide. Tali fessure potrebbero a prima vista considerarsi come residui di vasi sanguigni; ma che ciò non sia viene dimostrato dalla mancanza nel loro interno degli elementi morfologici del sangue, dalla presenza delle cellule epitelioidi che talora vi si osservano e dallo studio di questa alterazione glomerulare in periodi meno avanzati. Esse sembrano invece interstizi rimasti tra i vasi del glomerulo alterati e non più riconoscibili.

Il glomerulo è così divenuto impermeabile al sangue e la circolazione vi è del tutto cessata. Esso è circondato da un

anello, il quale è fatto da fasci di connettivo pochissimo fibrillare, quasi ialino, disposti concentricamente all'intorno del glomerulo; tra i fasci si vedono dei nuclei affusati, simili a quelli notati nel glomerulo. Non di rado i varii fasci, divaricandosi, lasciano delle fessure più o meno ampie, che contengono talora alcune cellule d'aspetto epitelioide e che rassomigliano a quelle già descritte nella massa glomerulare.

L'anello fibro-ialino non è altro che la capsula del Bowman così trasformata. Quindi tutto quanto il corpuscolo, cioè la sua parte vascolare e la capsulare, è ridotto ad un nodulo sferico connettivale: la cavità della capsula è in generale scomparsa; talora si può sempre riconoscere nettamente il limite tra l'anello capsulare e il glomerulo, altre volte esiste una fusione completa tra queste due parti.

A tale stato del glomerulo si dà il nome di *sclerosi glomerulare* o di *glomerulite cronica sclerotizzante*. Esso rappresenta lo stadio ultimo di un processo morboso, del quale dobbiamo ora indagare le prime fasi.

Lo studio di una siffatta alterazione glomerulare non è facile, ed i dati, che abbiamo fino ad ora e che ho potuto io stesso verificare per mia esperienza, non sono completi, ma lasciano anzi molte lacune. Ecco presso a poco qual è la evoluzione delle lesioni.

In un primo periodo si trova che le pareti dei vasi glomerulari sono molto aumentate di spessore; hanno un'apparenza omogenea, ialina, come se l'ingrossamento fosse dovuto a degenerazione amiloide. In varii casi le ben note reazioni istochimiche dimostrano trattarsi in realtà di questa metamorfosi. Per la lesione delle pareti, la cavità dei vasi glomerulari naturalmente diminuisce. Alcuni vasi contengono sempre globuli rossi e bianchi normali; altri sono obliterati da ammassi di glo-

buli rossi, in parte disfatti; in altri si vedono dei trombi ialini, nei quali talora si riconosce sempre qualche globulo rosso, assai pallido, con scarsissima emoglobina; in altri il trombo è fatto da una sostanza granulosa, che non ha le reazioni della fibrina e si colora in giallo vivace con l'orange e l'acido picrico. In tal modo molti vasi del glomerulo sono trasformati in cordoni solidi e sono perduti per la circolazione.

Tra le anse vascolari del glomerulo si trova una quantità assai notevole di cellule affusate o poligonali, fornite di un grosso nucleo intensamente colorabile; ed insieme con queste altre cellule di apparenza epiteliale, con nucleo debolmente colorabile o non colorabile affatto e con citoplasma sparso da granuli grassosi. A me sembra che le ultime siano le cellule epiteliali, normalmente interposte tra le anse vascolari, colpite dalla degenerazione grassa e dalla necrosi ialina. Quanto alle prime, hanno tutte le apparenze dei fibroblasti. Colpendo l'alterazione nel suo inizio, non è difficile osservare come esse siano più abbondanti in corrispondenza del peduncolo del glomerulo, e come da questo punto sembrino irradiarsi nelle altre parti del glomerulo stesso. Ciò desta il sospetto che esse provengano dal connettivo che circonda le arterie affe-rente ed efferente e sempre più conferma la loro natura fibroblastica. Che del resto non siano cellule epiteliali è provato dal fatto, che esse evidentemente si trasformano in tessuto connettivo e dalle alterazioni che in breve noi studieremo nella capsula.

In un periodo più avanzato l'ingrossamento delle pareti vasali è maggiore: molti vasi sono al solito trombizzati e si vedono circondati a modo di corona da uno o più strati delle solite cellule d'apparenza fibroblastica, tra le quali si nota una scarsa sostanza ialina o vagamente fibrillare. Identica corona

si trova alla periferia del glomerulo, che ne rimane così circondato. Non di rado mentre una parte del glomerulo presenta tali alterazioni, una parte è già trasformata in una massa fibro-ialina. In questa parte si riconoscono sempre le boccucce vasali chiuse dal trombo; le pareti dei vasi si confondono col tessuto prossimo, il quale ha apparenza omogenea, poco granulosa o fibrillare; nel tessuto perivasale si trovano sempre alcune cellule epitelioidi; anzi in alcuni punti esse formano dei piccoli accumuli intervascolari, che rimangono accolti, come in un nido, in una lacuna del tessuto.

Per tal guisa il glomerulo finisce col trasformarsi in un nodulo fibro-ialino: le cellule epitelioidi scompaiono e solo talora ne rimangono alcune entro le lacune intervascolari. Nella massa componente il glomerulo si vedono solo pochi nuclei di cellule connettivali: è possibile, anche negli ultimi periodi, riconoscervi sempre qualche vaso obliterato dal trombo.

Per tali immagini sembra potersi ammettere che, mentre il glomerulo si rende impermeabile al sangue in seguito all'ingrossamento delle pareti vascolari e alla trombosi dei vasi, avvenga nel glomerulo un' invasione di fibroblasti, che nascerebbero dalle cellule connettivali circondanti le arterie afferenti ed efferenti. L'epitelio intervascolare del glomerulo scomparirebbe; i fibroblasti si trasformerebbero in connettivo e con tal meccanismo complesso il glomerulo finirebbe per mutarsi in un nodulo sclerotico.

A misura che le descritte alterazioni si svolgono nel glomerulo, altre ne avvengono nella capsula. Questa dapprima apparisce più larga del normale; è costituita da un connettivo delicatamente fibrillare, cosparso da numerosissime cellule affusate o poligonali, che presentano tutti i caratteri dei fibroblasti. Ulteriormente mentre il numero dei fibroblasti diminuisce, la

capsula si vede composta da larghi fasci connettivali, d'apparenza quasi omogenea o appena fibrillare, che decorrono paralleli e che, divaricandosi in alcuni punti, lasciano delle fenditure più o meno ampie. Tra i fasci si trovano delle cellule affusate in numero piuttosto scarso; nelle fenditure e in specie addossate alle pareti si vedono pure cellule fusiformi o epitelioidi. A mano a mano che la lesione è più antica, la parte più esterna del-l' anello capsulare si trova composta da un connettivo sclerotico poverissimo di nuclei; la parte più interna ha la tessitura già descritta ed è ricca di cellule epitelioidi. Non è difficile vedere dei fasci connettivali, che a maniera di ponte vanno dal glomerulo alla capsula, attraversando la cavità capsulare, e che alla loro superficie sono rivestiti da cellule epitelioidi. In seguito anche gli anelli più interni della capsula si sclerotizzano, le cellule epitelioidi scompaiono; la capsula abbraccia il glomerulo, e l'uno e l'altro uniti formano un corpo rotondeggiante che è l'ultimo avanzo del corpuscolo del Malpighi.

È evidente che anche nella capsula del Bowmann avviene una produzione di fibroblasti, i quali finiscono col trasformarsi in connettivo; avviene cioè un processo analogo a quello che si verificò nel glomerulo.

Le cellule epitelioidi o fibroblasti, che vi ho descritti nel glomerulo e nella capsula, formano spesso sulla superficie glomerulare e parietale della capsula un rivestimento a più strati, che venne da alcuni considerato come epiteliale e fatto provenire dalla moltiplicazione dell'epitelio capsulare e glomerulare. Tale opinione non mi sembra giusta. Con molte ricerche mi sono convinto che le cellule epiteliali scompaiono per necrosi ialina e degenerazione grassa, senza mai avere presentato fenomeni di cariocinesi; ho veduto poi in modo non dubbio che tra gli strati cellulari e tra le cellule epitelioidi decorrono delicati

filamenti di connettivo, i quali divengono più abbondanti e robusti a misura che le cellule diminuiscono in numero; finalmente le cellule epitelioidi spariscono e sono sostituite da fasci di connettivo.

Dalla descrizione che io vi ho fatto della glomerulite sclerotizzante, Voi vi sarete agevolmente convinti che il processo morboso localizzato nel glomerulo e nella capsula non è, malgrado il suo nome, di natura flogistica. Voi sapete assai bene che le così dette *sclerosi* possono bensì essere la conseguenza di una infiammazione acuta o cronica, ma non sono in sè fatti infiammatorii, trattandosi nel fondo di una iperplasia connettivale.

Passiamo ora alle lesioni che si presentano nello stroma connettivale dei reni.

La più semplice è l'*edema*, che nelle nefriti acute e subacute sarebbe costante secondo il Bartels, quasi costante secondo il Weigert. Non è facile riconoscerlo coll'esame microscopico: gl'intervalli tra i tubuli sono più larghi, senza che vi sia aumento del connettivo, anzi i filamenti connettivali sembrano allontanati, quasi dissociati: talora le cellule piane interfascicolari appaiono rigonfie, col citoplasma chiaro, poco granuloso. Ho trovato questa lesione più facilmente quando la nefrite era accompagnata da copioso anasarca e mi è sembrato perciò che l'edema renale dipendesse dalle medesime cause che avevano prodotto gli altri edemi. Nelle nefriti acute ematogene non l'ho veduto costante; anzi l'avrei notato solo nei casi nei quali esistevano manifesti segni d'infiammazione, quali la glomerulite essudativa e l'infiltrazione leucocitica nello stroma. In questi casi riferirei l'edema alla classe dei così detti *edemi flogistici*.

Tra i filamenti connettivali dello stroma intertubulare si può trovare infiltrato un numero maggiore o minore di leucociti: per lo più si vedono accumulati qua e là in focolai; nelle nefriti ematogene risiedono più spesso intorno alle venule subcapsulari e intorno ai glomeruli, nelle ascendenti fra i tubuli delle piramidi. I leucociti che compongono questi accumuli appartengono in massima parte alla varietà polinucleare, cioè a quella medesima che predomina negli essudati. Non vi può essere dubbio che questi *focolai d'infiltrazione leucocitica* o *parvicellulare* provengano da un'emigrazione di leucociti e rappresentino un fatto flogistico. Nelle nefriti acute ematogene sono accompagnati dalla glomerulite essudativa; sono costanti nelle nefriti purulente.

Nelle nefriti subacute e croniche si trovano quasi costantemente dei focolai d'infiltrazione parvicellulare, che a prima vista rassomiglierebbero ai precedenti, ma che in realtà mi sembrano assai diversi. Gli elementi cellulari che li compongono sono in parte un poco più voluminosi dei leucociti; alcuni hanno forma poligonale manifesta; ma ciò che importa è che tutti contengono un nucleo unico, molto grosso in confronto del citoplasma, assai ricco di sostanza cromatica. Questi elementi sono leucociti emigrati? i focolai rappresentano un essudato? Esiterei molto ad ammetterlo. Noi sappiamo che nella flogosi emigrano in grande prevalenza i leucociti polinucleati e questa legge ha pieno valore anche per i reni, come lo dimostrano i focolai d'infiltrazione leucocitica, che momenti fa vi ho descritto: perchè dunque le cellule che compongono i focolai, in questi casi, dovrebbero essere tutte mononucleate? Apparirebbe poi alquanto singolare che nelle nefriti subacute e croniche i fenomeni d'essudazione dovessero riuscire più comuni che nelle forme acute. Del resto infiltrazioni di cellule simili si ritrovano in molti altri

processi patologici, perfino nello stroma di certi carcinomi, ogni qual volta esista un'attiva neoformazione connettivale. Nei reni questi speciali focolai si vedono associati alla glomerulite sclerotizzante ed all'iperplasia del connettivo che studieremo in breve; alla loro periferia si osservano talora evidenti fibroblasti; qualche volta all'intorno si scoprono delle cellule piane di connettivo col nucleo in mitosi. Per tali ragioni considererei le cellule che compongono questi focolai come provenienti dalla moltiplicazione delle cellule fisse connettivali, cioè come veri fibroblasti. Infatti essi si trovano in quelle parti del rene, nelle quali la neoformazione connettivale è al suo inizio; mancano nelle parti ove essa è già completa. Darei a questi focolai il nome d'*infiltrazione fibroblastica.*

Con molta frequenza nelle nefriti subacute, costantemente nelle croniche, esiste nei reni qualche segno di *neoformazione* o *iperplasia connettivale.* Talora è limitata ai glomeruli, ove costituisce la glomerulite sclerotizzante; ciò accade in specie in quello stato dei reni che vi descriverò sotto il nome di *grosso rene bianco duro.* Altre volte si estende anche allo stroma intertubulare, come sempre si verifica nei *reni granulosi.* Ecco quali sono le lesioni in questi casi.

Nelle parti del rene, ove la neoformazione connettivale ha raggiunto il completo sviluppo, si trovano i tubuli di calibro più piccolo e separati da larghi anelli di fasci connettivali disposti concentricamente, talora fortemente fibrillari, talora più omogenei, d'apparenza sclerotica: tra i fasci si vedono scarsi nuclei allungati, quasi fusiformi. I tubuli, compresi in questi anelli fibrosi, hanno l'epitelio alterato. Così, quando trattisi dei tubuli contorti e delle parti larghe delle anse, i più importanti nello studio delle nefriti ematogene, si nota che le cellule epiteliali hanno per lo meno perduto il loro aspetto caratteristico, sono

più piccole, di forma cubica, con citoplasma chiaro, non più granuloso: hanno cioè perduto l'aspetto degli epiteli funzionanti per prendere piuttosto quello degli epiteli di rivestimento e sono stati perciò chiamati *epiteli indifferenti*. Molte volte però le lesioni epiteliali sono anche più gravi, ritrovandosi la degenerazione grassa, la necrosi ialina, la desquamazione, il disfacimento granulare. Talora nel tubulo non si riconosce più l'apertura: esso è ridotto a una piccola colonna epiteliale, con cellule piccole, deformate per la compressione, in via di degenerazione o di necrosi; talora il piccolo tubulo è pieno da un detrito granulare. Può anche accadere che in alcuni punti i tubuli scompaiano interamente e siano sostituiti da un connettivo fibroso.

Nelle parti ove le lesioni sembrano all'inizio, si vedono gli spazii intertubulari più larghi e completamente ripieni dall'infiltrazione fibroblastica. Alla loro periferia si osserva che gli spazii intertubulari contengono evidenti *cellule epitelioidi* o *fibroblasti* e scarse fibrille connettivali: qualche volta si riesce a vederci qualche cellula piana di connettivo con i segni della cariocinesi. In altre parti il numero dei fibroblasti è più scarso, ma tra tubulo e tubulo si notano invece fasci più densi e più manifesti di fibrille connettivali. Col diminuire dei fibroblasti e con l'aumentare dei fasci fibrosi, si finisce con l'avere le immagini già descritte di anelli completamente fibrosi che circondano i tubuli. Gli epiteli tubulari presentano più o meno manifesti i segni delle già note metamorfosi regressive.

È evidente che in questi casi avviene una moltiplicazione delle cellule connettivali fisse dello stroma renale: si originano così i fibroblasti, i quali nel modo consueto si trasformano in connettivo fibroso. A questo processo, prima non ben conosciuto nei suoi dettagli istologici, venne dato il nome di *nefrite interstiziale* e fu considerato come l'effetto di una flogosi. Oggi tal

concetto non è più ammissibile e l'iperplasia connettivale rientra nella classe delle neoformazioni o rigenerazioni.

In seguito a tali lesioni, per la contemporanea atrofia delle parti glandulari e per la retrazione del connettivo neoformato, i reni, oltre che più duri, divengono anche più piccoli e granulosi. Inoltre, siccome l'iperplasia del connettivo è spiccatissima nella *cortex corticis*, avviene che le adesioni tra il parenchima renale e la capsula fibrosa del rene si fanno più numerose e più forti: la capsula è molto aderente alla corteccia e non si giunge a distaccarla che con difficoltà e lacerando il tessuto renale.

Quando esiste questa neoformazione connettivale è quasi costante trovare nei reni delle *cisti*. Esse occupano per lo più la corticale: sono spesso superficiali e formano sotto la capsula un piccolo rilievo; sono anche disseminate nel parenchima glandulare. Spesso non superano il volume d'un chicco di panico o d'un pisello, ma possono raggiungere anche quello d'una noce. Contengono un liquido trasparente, citrino; sono limitate da una sottile membranella connettivale. Le più grosse sono spesso divise incompletamente in logge da tramezzi che partono dalle pareti. Queste cisti sono da ritenzione. Alcune, forse le più rare, sono rappresentate dalle cavità capsulari ampliate. Accade talora infatti di vedere con l'esame microscopico come in alcune tra le cisti più piccole, in un punto della loro parete, rimanga sempre il glomerulo schiacciato ed atrofico, ma sempre riconoscibile. La dilatazione di una capsula si produce quando il tubulo che le tiene dietro rimanga occluso, o per uno zaffo di cellule epiteliali desquamate, o per una compressione cagionata dalla iperplasia connettivale. La massima parte delle cisti però non è di origine capsulare, ma è formata dai tubuli orinari dilatati, perchè occlusi in uno dei modi già detti. Co-

munque, al di sopra del punto occluso si accumula dapprima il prodotto della secrezione orinaria, poi il siero trasudato dai vasi delle pareti; così si forma la ciste. Se varie cisti sono vicine l'una all'altra, potrà accadere che per atrofia dei sepimenti interposti si fondano in una cavità unica, la cui parete presenta allora traccia degli antichi sepimenti, che la dividono incompletamente in più logge. La ciste è tappezzata da cellule di apparenza endoteliale, ma che sono in realtà epiteli modificati dalla pressione, come si può non difficilmente riconoscere nelle piccole cisti in via di formazione, le quali conservano sempre un epitelio cubico.

Un'avvertenza debbo farvi. Le lesioni epiteliali, glomerulari, interstiziali, che variamente combinate formano il substrato istopatologico delle nefriti, non si trovano quasi mai estese a tutta quanta la glandula. Accanto a zone malate si sogliono trovare, meno in rare eccezioni, dei glomeruli e dei tubuli sani o poco alterati. Anzi da ciò dipende l'aspetto granuloso proprio dei reni atrofici: le parti sane o meno malate conservano un volume quasi normale e sporgono a modo di noduletti, mentre le parti più lese, essendo molto diminuite di volume, appariscono infossate. I rapporti tra parte malata e sana variano nei diversi casi e da questi rapporti dipende in gran parte la gravità della malattia.

Un fatto che si ritrova in tutte le malattie renali di cui ci occuperemo, è la presenza di *cilindri orinari* o *renali*, che vi sono certo ben noti. Tralascio di parlarvene, tanto ora quanto nella descrizione delle singole malattie, perchè non voglio entrare nel campo, in parte sempre controverso, del loro modo di origine. Mi basti dirvi una volta per tutte che regolarmente, nei prepa-

rati microscopici di reni colpiti da nefrite, si vedono nell' interno dei tubuli i varii cilindri che passano poi nelle orine, cioè gli *emorragici*, gli *epiteliali*, gli *ialini*, i *cerei*, ecc. I primi sono composti da piccoli coaguli che riproducono la forma dei tubuli; i secondi della desquamazione completa del rivestimento epiteliale di qualche tubulo; gli altri da una degenerazione parziale o totale delle cellule epiteliali.

LEZIONE QUARTA

Sommario. — Patologia speciale delle nefriti; confronto tra le malattie renali e l'epatiche. — Rene cardiaco molle e duro. — Arteriosclerosi renale: diversi aspetti dei reni arteriosclerotici: modificazioni istologiche: gravità ed importanza della malattia.

Studiate così le principali alterazioni generali proprie delle Nefriti, possiamo entrare nella parte speciale.

La patologia del rene ha numerose analogie con quella del fegato. In ambedue gli organi, ogni qual volta esista un permanente abbassamento della tensione arteriosa con aumento della venosa, si hanno lesioni da stasi che molto si rassomigliano. In ambedue può aversi uno sviluppo esagerato di connettivo, delle vere e proprie cirrosi, le quali si stabiliscono lentamente, insidiosamente, e solo quando abbiano raggiunto un grado avanzato si rivelano con segni clinici. Queste cirrosi possono dipendere, nel rene come nel fegato, da malattie dei vasi sanguigni o dei dutti escretori, cioè dei canali biliari o dell'uretere. In ambedue gli organi possono avvenire processi suppurativi, dipendenti dall' azione di germi piogeni venuti o per via ematogena o per i condotti escretori. Tanto nel fegato quanto nel rene si possono avere malattie ematogene, sia tossiche, sia infettive, le quali producono alterazioni delle cellule glandulari. In ambedue gli organi finalmente si può avere la

distruzione degli elementi epiteliali funzionanti, cioè l'atrofia parenchimale, cui segue un intossicamento gravissimo, che con nomi non del tutto proprii viene chiamato *acolia* e *uremia*.

Cominciamo a studiare quanto accade nel rene in seguito alla stasi, la quale, come sapete, si osserva più di frequente come conseguenza dei vizii cardiaci. Siccome però a questi vizii facilmente è associata l'arteriosclerosi, capace di per sè a produrre profonde alterazioni renali, bisogna prendere a soggetto di studio quei casi di pura iperemia passiva, che spesso succedono alle viziature della mitrale.

In seguito alla stasi semplice il rene aumenta alquanto di volume; la capsula si stacca facilmente; la superficie della glandula presenta un colore rosso cianotico, sul quale si scorgono nettamente disegnate le stellule dette del Verheyn, ingorgate di sangue. Sulle superfici di taglio il parenchima apparisce molle, ricco di sangue; ma la congestione non è uniforme. La sostanza corticale è meno arrossata della midollare: le piramidi spiccano per il loro colorito più rosso, specialmente in corrispondenza della base, ove hanno sede le arcate venose. Nella corticale si vedono disseminati molti punticini rossi, che stanno a rappresentare i glomeruli Malpighiani distesi dal sangue. All'esame microscopico si trova che le vene ed i capillari sono fortemente ripieni di sangue, e ciò soprattutto in alcuni punti. Così nella *cortex corticis* la stasi è maggiore all'origine delle vene interlobulari; nel laberinto sono molto distesi da sangue i glomeruli; nelle piramidi la stasi è più pronunciata alla base, in corrispondenza degli archi venosi. Sono facili anche le emorragie, che sono talora interstiziali, ma più spesso accadono dai vasi del glomerulo, per cui le capsule ed i tubuli appariscono ripieni di sangue. Quanto agli epiteli, le loro alterazioni sono abbastanza lievi; sono rappresentate o dalla tumefazione

torbida, o da scarsa degenerazione grassa; qualche volta anche dalla desquamazione delle cellule.

Tale è l' aspetto del *rene cardiaco* o *cianotico molle*, che è l' analogo del *fegato noce moscata molle.*

Quando la stasi abbia durato lungo tempo o si sia ripetuta a brevi intervalli persistendo assai in ogni ripetizione, i reni si presentano di volume normale o un poco aumentato; la capsula è alquanto più adesa del normale; il parenchima è diventato più duro e si lascia con difficoltà lacerare dalla unghia. Le superfici di taglio non sono molto umide e sanguinolente; il colorito è bruno, ma la quantità del sangue che esce dai vasi tagliati è minore che nel rene cardiaco molle. Con l'esame microscopico si osserva la solita dilatazione vasale: però si nota anche un leggero aumento del connettivo, che si localizza più particolarmente in certe regioni. Esso è più manifesto nella *cortex corticis* all' intorno delle vene interlobulari; all' intorno delle capsule del Bowman; intorno alle vene della base delle piramidi; cioè in quelle medesime parti ove la stasi è sempre più manifesta e accentuata. Così si produce una lieve *cirrosi*, che per la sua origine può dirsi *venosa*, e che corrisponde a quella centrolobulore del fegato. Gli epiteli dei tubuli in generale non presentano che alterazioni di poca importanza: tumefazione torbida, scarsa degenerazione grassa, un po' di desquamazione; in certi casi però si ha una necrosi ialina degli epiteli dei tubuli contorti di una tale estensione ed intensità, quale non facilmente si riscontra nemmeno nelle vere e proprie nefriti. Mi è accaduto di osservare alcune volte questo fatto in malati di cuore, nei quali fino all' ultimo momento della vita l' orina presentò i soliti caratteri dell' orina da stasi, cioè scarsità, peso specifico aumentato, lieve albuminuria, molti globuli rossi. Mi è apparso sempre singolare che una lesione così vasta e grave

di elementi tanto importanti per la secrezione urinaria abbia potuto andare scompagnata da qualunque segno apprezzabile d'intossicazione uremica; perciò questi fatti rimangono sempre per me un problema del quale non potrei dare la spiegazione.

Ai reni così alterati in seguito a stasi protratte, si può dare il nome di *rene cardiaco duro* per analogia al *fegato noce moscata duro.*

Le alterazioni anatomo-patologiche che io vi ho descritto sono quali resultano dallo studio dei reni cardiaci nell' uomo, ma si possono anche riprodurre sperimentalmente, come fu dimostrato in special modo dalle ricerche del Germont.

Passiamo ora a studiare le alterazioni che si producono nel rene in seguito all' arteriosclerosi.

Vi ricorderete senza dubbio, grazie ai molti esemplari che vi ho mostrato durante l' anno, come l' aspetto macroscopico dei reni arteriosclerotici sia soggetto a variare in modo da poterne riconoscere tre tipi diversi. Nel primo, il volume dei reni è poco aumentato; la capsula è spesso aderente tanto che nel distaccarla si producono facilmente qua e là delle lacerazioni della corteccia; sulla superficie renale si possono trovare in quantità più o meno grande delle cisti, che variano per volume da un capo di spillo ad un pisello, ad un cece od anco ad una noce, e che contengono un liquido trasparente, citrino. La superficie del rene è in generale liscia, levigata, ma spesso vi si vedono dei piccoli infossamenti radiati, aventi quasi l' aspetto di cicatrici; tagliando la glandula, il tessuto stride sotto il coltello. Le superfici di taglio sono di un colorito rosso bruno; poco netta è la differenza tra la sostanza corticale e la midollare. Anche nell' interno del parenchima renale si possono trovare delle cisti simili a quelle superficiali. Esaminando con attenzione le superfici di taglio, si

scorgono con facilità le piccole boccucce beanti delle arterie, le cui pareti sono molto ingrossate e resistenti: tali fatti riescono visibili specialmente in corrispondenza della base delle piramidi, cioè nel punto ove decorrono le arterie arcuate; nella sostanza corticale negli intervalli tra i raggi midollari, dove cioè decorrono le arterie interlobulari.

Nel secondo tipo i reni, essendo di volume normale o appena diminuito e mantenendo uguali i caratteri dell' aderenza della capsula e del colorito bruno delle superfici di taglio, hanno la superfice esterna non più liscia e levigata, ma granulosa; le granulazioni sono spesso così minute da rassomigliare ad una sagrinatura.

Nel terzo tipo, il più raro, i reni sono notevolmente rimpiccioliti; hanno la capsula aderente, la superficie è molto granulosa; le granulazioni variano per volume da un chicco di panico ad un cece. Il parenchima è duro e stride quando si taglia; la corticale è diminuita di spessore. Si trovano le solite cisti già ricordate.

Nei reni così alterati ecco quanto si osserva con l' esame microscopico.

Prima di tutto esistono i segni dell' arteriosclerosi, che abbiamo già studiato nel corso dell' anno: le arterie sono ristrette, in specie per l' inspessimento iperplastico della tunica interna; le loro pareti sono ingrossate, fibrose, non più distinte nelle loro tre tuniche. All' intorno si vedono spesso fatti di periarterite, rappresentati da larghi anelli fibrosi che circondano il vaso. Queste lesioni sono diffuse in molti rami arteriosi, e più specialmente nelle arterie interlobulari, nelle arcuate, nelle glomerulari, nelle afferenti ed efferenti. In conseguenza del processo arteriosclerotico e in specie per il restringimento dei vasi, il sangue destinato al glomerulo va a mano a mano diminuendo.

Sia per il diffondersi della malattia dall' arteria afferente ai capillari del glomerulo, sia per l' ischemia glomerulare, sia per qualunque altra causa fino ad oggi non chiarita, sta di fatto che nel glomerulo si sviluppa quel processo che già abbiamo studiato sotto il nome di glomerulite sclerotizzante. È spesso facile in un medesimo rene studiare tutte le fasi di questo processo, dagli iniziali fino all' ultimo, in cui il glomerulo e la capsula sono trasformatí in un nodulo fibroso o fibro-ialino. Il glomerulo così alterato, anzi molto prima di giungere a tal punto, non è più capace di funzionare e non secerne più acqua: il tubulo che gli fa seguito cessa esso pure di funzionare, essendo la funzione dei glomeruli e dei tubuli fra loro intimamente collegata. Gli epiteli dei tubuli non funzionanti si trasformano in *cellule indifferenti*, mentre il tubulo orinario diminuisce d' ampiezza.

Gli epiteli, modificati nel modo detto, dapprima formano un rivestimento continuo sulla parete, lasciando nella parte centrale una piccola apertura, ma a poco per volta le pareti del tubulo si ravvicinano sempre più e l' apertura del canale sparisce: il tubulo è allora rappresentato da una semplice colonna di cellule epiteliali. Consecutivamente queste vanno soggette a processi degenerativi, si riducono in un detrito granulare, nel quale è sempre riconoscibile qualche nucleo incompletamente colorato. Il contenuto del tubulo va diminuendo sempre più fino a scomparire del tutto; le pareti si addossano completamente e del canalicolo orinario non rimane più traccia. A questo modo di distruzione dei tubuli si dà il nome di *collasso*. Nella parte del rene corrispondente ai tubuli distrutti per collasso rimane soltanto il primitivo stroma connettivale, nel quale non esistono più elementi glandulari riconoscibili. Questo processo di sclerosi dei glomeruli e di collasso dei tubuli corri-

spondenti non avviene in maniera diffusa nella corteccia, anzi colpisce senza ordine apparente i glomeruli e si va via via diffondendo, non per contiguità, ma attaccando qua e là nuove parti della glandula.

Fin qui non risulterebbe un vero aumento, una vera iperplasia connettivale, ma soltanto una sostituzione dello stroma ai tubuli scomparsi: però questa iperplasia in realtà non manca mai ed in ciò io non posso accettare l' opinione di chi la nega nell' arteriosclerosi renale. Prima di tutto è costante la glomerulite sclerotizzante, la quale in fondo consiste in una neoformazione connettivale. Poi abbiamo la periarterite per la quale si manifesta un' iperplasia connettivale intorno all' arterie, che invade gli spazii intertubulari. Poi in conseguenza dell'endoarterite può accadere che un ramo arterioso resti completamente occluso, sia in seguito all'ingrossamento dell'intima, sia per la formazione di trombi. Per quanto le arterie del rene non siano assolutamente terminali, nondimeno si formeranno piccoli focolai di necrosi ischemica o piccoli infarti, intorno ai quali si produrrà poi una infiammazione reattiva, e in ultimo una neoformazione connettivale, dando luogo a quello stato che l' Huchard chiama *sclerosi distrofica*. Infine, se non nei primi tempi, nei periodi più avanzati, quando i reni sono piccoli e granulosi, ho sempre accertato negli spazii intertubulari della corteccia una vera neoformazione connettivale, caratterizzata da' focolai d' infiltrazione fibroblastica, dalla presenza di cellule epitelioidi manifeste e dalla produzione di anelli fibrosi che circondano i tubuli.

Nelle modificazioni di tessitura che l'arteriosclerosi induce nel rene, Voi non avrete notato alcun fatto che accenni ad un processo flogistico: tutte le alterazioni descritte sono evidentemente lesioni nutritive, di natura progressiva o regressiva. Esse

sono in generale tanto più intense, quanto più piccolo e granuloso è il rene; raggiungono quindi il loro massimo nel terzo tipo di rene arteriosclerotico. Le parti malate diminuiscono di volume per il collasso dei tubuli e per la retrazione del connettivo neoformato: le parti sane invece conservano il volume normale e sporgono a modo di granulazioni. Però non crediate che nei reni arteriosclerotici del primo tipo le lesioni siano sempre lievi: tutt' altro. Talora vi si trova una distruzione dei glomeruli abbastanza estesa per giustificare l' uremia che condusse a morte il malato.

Le alterazioni che si manifestano nel rene in seguito all' arteriosclerosi consistono dunque nella trasformazione fibrosa dei glomeruli, nell' atrofia della parte glandulare, nell' iperplasia dello stroma connettivale. Il processo morboso si può perciò ascrivere alla classe delle *cirrosi*, intendendo con tal nome una malattia caratterizzata dalla lenta neoformazione connettivale in un organo, con atrofia degli elementi funzionanti dell' organo stesso.

L'arteriosclerosi renale è una malattia che si svolge lentamente, insidiosamente, potendo durare anni ed anni nel silenzio di ogni sintomo, di ogni disturbo. Molte volte l' orina non contiene albumina; anzi durante il periodo evolutivo della cirrosi si può dire che l' albuminuria è intermittente, transitoria, manca per settimane e per mesi. Per qual motivo ciò accada non è certo chiaro: per conto mio l'attribuirei volentieri alla qualità della lesione glomerulare e al modo di diffondersi del processo morboso nei reni. Voi sapete che l'albumina proviene dai glomeruli; ma quando per la glomerulite sclerotizzante le pareti dei vasi siano divenute molto grosse, dal glomerulo cesserà di filtrare l' acqua e per conseguenza di passare l' albumina. Nell' arteriosclerosi renale la funzione glomerulare deve cessare

assai presto, come viene dimostrato dalle modificazioni epiteliali nei tubuli contorti, che si palesano fino quasi dall' inizio della glomerulite. Un glomerulo in via d' alterarsi non darà dunque albumina se non nei primissimi tempi della sua malattia. Se la diffusione del processo arteriosclerotico nei reni non è continua; o per parlare più esattamente, se la partecipazione dei glomeruli accade a intervalli, a misura cioè che l'arteriosclerosi dalle arteriole più grandi si diffonde alle glomerulari ed alle afferenti; si comprende che l' albuminuria non sarà permanente, poichè esisterà solo nei periodi in cui nuovi glomeruli cominceranno ad alterarsi.

L'arteriosclerosi renale è, tra le malattie dei reni, una delle più comuni, forse delle più gravi, tanto più grave in quanto decorre insidiosamente, senza palesarsi con sintomi manifesti e spesso il medico ne scopre l' esistenza solo allo scoppio dell' uremia terminale. È un capitolo di quell'arteriosclerosi che noi abbiamo già studiato, un capitolo non meno, anzi a mio credere più importante, dell' arteriosclerosi cerebrale o cardiaca. È raro che in un arteriosclerotico il rene sia integro, e poichè l' arteriosclerosi è frequentissima, Voi troverete le alterazioni renali come un reperto ordinario delle necroscopie.

I reni arteriosclerotici, quando la malattia abbia raggiunto un certo grado, possono dirsi in uno stato d'equilibrio instabile. Nelle condizioni ordinarie della vita bastano alla depurazione organica e l' individuo ha le apparenze della salute; ma sopravvenga un incidente anche lieve, un affaticamento, un disordine dietetico e la funzione renale potrà ad un tratto turbarsi. La fatica soverchia, il disordine dietetico, hanno gettato in circolo una quantità insolita di sostanze tossiche, che il rene è incapace ad eliminare; la presenza di queste sostanze fa ammalare nuovi glomeruli, nuovi tubuli; scoppia l' uremia il più delle

volte mortale. Quante volte nella vostra vita di medico vedrete svolgersi un quadro simile!

Un consiglio che io debbo darvi è di stare sempre all'erta per riconoscere l'arteriosclerosi del rene ai minimi indizii. Una poliuria, in ispecie notturna, una ipertrofia del cuore vi metteranno talora sulle traccie, come talora le cefalee ostinate, le dispepsie ribelli ecc. vi potranno fare scoprire una lievissima uremia. Se arriverete a diagnosticare la malattia nel suo periodo d'equilibrio, potrete spesso con i vostri consigli prolungare la vita d'un infermo o ad ogni modo non vi troverete còlti all'impensata dallo scoppio improvviso di sintomi rapidamente mortali.

LEZIONE QUINTA

SOMMARIO. — Lesioni renali dipondenti da ostacoli all' escrezione dell' orina: idronefrosi e cirrosi da causa meccanica. — Nefriti purulente: ematogene o pioemiche: ascendenti o pionefrotiche. — Nefriti ematogene e ascendenti. — Nefriti tossiche per eterointossicazione e per autointossicazione. — Nefrite da cantaridina. — Nefrite saturnina.

Gli ureteri, destinati all'escrezione dell'orina secreta nei reni, possono rimanere occlusi per cause molteplici. Più spesso è un calcolo che vi scende dal bacinetto e vi s'incunea; può essere una compressione che li schiaccia dall'esterno; può essere un tumore vescicale che ne ottura lo sbocco. Qualunque la causa, l'effetto sarà sempre il ristagno dell' orina al di sopra del punto chiuso, la dilatazione meccanica dell' uretere, del bacinetto, dei calici, e la produzione d' una *idronefrosi*. Necessariamente anche il parenchima renale subirà alterazioni più o meno profonde, che noi dobbiamo ora studiare.

Se l'occlusione non è durata troppo a lungo, i reni appariscono un poco aumentati di volume, con la capsula facilmente distaccabile. Il bacinetto ed i calici sono ampliati; gli apici delle piramidi sono schiacciati. Sulle superfici di taglio il tessuto renale ha un colorito pallido, quasi uniforme; è edematoso; la distinzione tra la sostanza corticale e la midollare è appena apprezzabile. Ma se l'occlusione ha durato più a lungo, l' ampiezza del bacinetto e dei calici è maggiore ed il rene si mostra diminuito di volume. La capsula è aderente alla superficie, il pa-

renchima è più duro, di colorito grigiastro. Se poi l'occlusione ha durato lunghissimo tempo, i calici ed il bacinetto formano un tumore cistico, che può raggiungere la grossezza di una testa di feto e più. Sopra un lato del tumore si trova il rene fortemente atrofico; esso ha la forma di un sottile segmento semilunare, il quale abbraccia a maniera di guscio una porzione della ciste idronefrotica. Il suo spessore può esser ridotto a pochi millimetri, la sua consistenza è molto dura, il colorito grigiastro; la capsula è assai aderente.

Eccovi in breve quali sono le alterazioni microscopiche in questi casi.

Nei primi momenti si trova una dilatazione dei dutti papillari, la quale risale via via in alto e invade i canali collettori, i canali retti, il labirinto e via di seguito finchè giunge alla capsula Malpighiana, che apparisce pure dilatata. La dilatazione non si verifica in tutti i tubuli, dimodochè in una stessa piramide accanto a canali ampliati se ne trovano molti normali. Quelli che hanno subíto la dilatazione presentano i loro epiteli schiacciati: i dutti papillari invece di avere un epitelio cilindrico, sono rivestiti da un epitelio cubico, quasi pavimentoso. I sepimenti intertubulari sono allargati, non per aumento del connettivo, ma perchè lo stroma è come edematoso, infiltrato da un liquido che probabilmente è orina. Se la lesione progredisce, allora nello stroma si trovano dei fibroblasti, e qualche volta anche dei focolai di infiltrazione parvicellulare, dovuti forse alla emigrazione di leucociti dai vasi sanguigni. A poco per volta il connettivo intertubulare aumenta per la trasformazione dei fibroblasti in connettivo; anche i glomeruli subiscono un processo di sclerosi e si trasformano in noduli fibrosi; i tubuli appartenenti ai glomeruli sclerotizzati cadono in collasso. In tal guisa il rene va diminuendo di volume. Final-

mente tutti i glomeruli subiscono la trasformazione sclerotica, i tubuli scompaiono per atrofia, il connettivo intertubulare aumenta sempre più, e quando il parenchima renale è ridotto ad un semplice guscio, in questo non si trovano che tessuto fibroso e pochissimi residui riconoscibili di parenchima glandulare.

Dal rapido esame fatto delle lesioni proprie del rene idronefrotico, Voi vi sarete convinti che il processo patologico che si svolge nella glandula appartiene alla classe delle cirrosi: tenendo conto del suo modo d'origine, si potrebbe dire una *cirrosi da causa meccanica.* Fatta astrazione dalla diversità del viscere e dei molti dettagli istologici, esso nel fondo ha delle analogie con quanto accade nel fegato consecutivamente all'occlusione del coledoco.

Nei reni in seguito alla chiusura dell'uretere si sviluppano dunque due serie di fenomeni: i *meccanici*, dipendenti dal ristagno orinoso e consistenti nella dilatazione dei tubuli e nello schiacciamento dell'epitelio; i *nutritivi*, che appaiono secondariamente e sono rappresentati dall'iperplasia connettivale. Non voglio tacervi che, secondo l'esperienze dello Strauss e del Germont, sembrerebbe che la chiusura asettica dell'uretere producesse solo gli effetti meccanici, qualunque fosse la durata della chiusura; i fenomeni nutritivi si paleserebbero soltanto quando accadesse un'infezione dell'orina.

Nel rene si possono avere delle suppurazioni. L'infiammazione suppurativa dipende qualche volta dall'estensione al rene di un processo simile che ha sede negli organi prossimi, per esempio nella sua capsula cellulo-adiposa. Essa dà luogo nel rene, come in tutti gli altri organi, alla emigrazione dei globuli bianchi dai vasi, alla liquefazione del tessuto, alla formazione

della cavità ascessuale. Molto più importanti però di queste suppurazioni trapiantatesi nel rene per contiguità o per le vie linfatiche, sono quelle che vi si sviluppano per la via ematogena o per la via degli ureteri.

Le suppurazioni ematogene sono per la massima parte rappresentate dagli ascessi metastatici: sono quindi lesioni che accompagnano la pioemia. In tali circostanze gli ascessi sono per lo più multipli e sparsi in ambedue i reni; sono spesso piccoli, miliarici, ma talora possono raggiungere il volume di un cece o di una piccola nocciola. Più frequentemente vengono osservati nella sostanza corticale, e sono così superficiali da sporgere al di sotto della capsula a guisa di nodulini giallognoli: altre volte hanno sede nella sostanza delle piramidi. Affinchè gli ascessi si manifestino, è necessario che nei vasi renali vengano a fermarsi emboli micotici. Voi sapete come questi si producano. In un punto del corpo esiste un focolaio primitivo di suppurazione, all'intorno del quale le piccole vene, in seguito all'alterazione flogistica della parete, si chiudono per trombosi: si ha così una *trombo-flebite*. Nel trombo penetrano e vegetano i cocchi piogeni, che lo rammolliscono, lo disgregano: il detrito misto ai batteri viene trasportato dalla corrente sanguigna e forma emboli multipli minutissimi. I vasi, ove questi emboli si fermano, divengono il centro di nuovi focolai suppurativi, che sono gli *ascessi metastatici*. Tale appunto è il modo di origine degli ascessi metastatici nel rene, ed a seconda che l'embolo si sarà fermato nei vasi della corteccia o della midollare, si avrà l'ascesso o in quella parte o in questa. In generale però gli ascessi si sviluppano nella sostanza corticale per la presenza dei capillari glomerulari, i quali, in grazia del piccolo calibro e delle loro tortuosità, più facilmente trattengono i minutissimi emboli micotici. Nelle piramidi si osservano principalmente all'intorno delle ar-

teriole rette, che scendono in basso nella sostanza midollare dalle arterie arcuate.

Gli ascessi sono costituiti da piccoli focolai di colorito giallognolo, i quali, se la suppurazione è completa, contengono un liquido purulento; se la liquefazione del tessuto non è completa, appariscono come noduli duri, giallastri, e solo nel centro contengono una minima quantità di pus.

Le alterazioni istologiche consistono prima di tutto nella presenza di un embolo micotico che occlude un vaso. All'intorno si trova una zona di necrosi ialina, prodotta dalle tossine batteriche, le quali hanno appunto la proprietà di mortificare gli elementi dei tessuti. Al di fuori si ha un'abbondante infiltrazione di leucociti, i quali emigrano dai vasi in seguito ad un processo di chemiotassi positiva, cioè per un'attrazione che certe tossine batteriche esercitano sui globuli bianchi. All'esterno della zona d'infiltrazione parvicellulare se ne trova d'ordinario un'altra caratterizzata da una forte iperemia vasale.

Dapprima nella zona d'infiltrazione i tubuli renali persistono, pur presentando nell'epitelio i segni della necrosi ialina; più tardi il tessuto renale si distrugge per liquefazione e si forma una piccola cavità nella quale si raccolgono i leucociti: così l'ascesso è prodotto. I batteri dall'interno del vaso si vanno a mano a mano moltiplicando nel tessuto e si ritrovano in gran copia tra gli elementi del pus.

Questa forma di suppurazione è dovuta ai cocchi piogeni e più spesso allo strettococco piogeno ed allo stafilococco piogeno aureo, cioè agli stessi microrganismi che producono la pioemia. Però si citano alcuni casi di nefriti purulente ematogene dovuti ad altri batteri, per es. al *bac. typhi abd.*, al *diplococcus lanc. caps.*, ecc.

Un'altra forma di suppurazione del rene prende il suo punto di partenza non più dai vasi sanguigni, ma degli ureteri e da questi risale nel parenchima renale. È quindi spesso conseguenza di una *cistite*, giacchè dalla vescica la infiammazione si estende agli ureteri, producendo un'*ureterite;* ai bacinetti, dando la *pielite;* e finalmente al tessuto del rene. In alcuni casi questa flogosi purulenta ascendente colpisce reni prima sani; più spesso si sviluppa in reni già malati per idronefrosi in seguito ad un ostacolo al deflusso dell'orina; oppure alterati per la presenza di calcoli, per litiasi. In ogni modo i germi risalgono sempre nel rene dalle vie escretive; si tratta quindi sempre di una *suppurazione ascendente.*

I reni in questi casi appariscono aumentati di volume; hanno la capsula facilmente distaccabile, a meno che non esistessero in antecedenza altre lesioni; sono molli e di colorito grigiastro. Sulle superfici di taglio non appare più la distinzione tra la sostanza corticale e la midollare; ambedue sono di colore giallognolo, torbiccie, come lattescenti. Con la compressione dalle superfici medesime esce fuori del liquido torbido, lattiginoso. Con un esame più minuto si vede come il fondo delle superfici di taglio sia variegato per l'alternarsi di strie giallastre e rosee tra loro parallele, le quali, cominciando dall'apice delle papille, salgono verso la base delle piramidi e nella corteccia. Se la lesione è avanzata, non è difficile trovare nel parenchima renale anche dei veri e propri ascessi.

Le alterazioni istologiche cominciano dalle piramidi; anzi dai dutti papillari, nei quali con metodi opportuni di colorazione si trova una raccolta assai abbondante di batteri, quasi sempre di forma bacillare. Alcune delle cellule epiteliali dei dutti hanno sempre apparenze normali, ma la maggior parte presenta i soliti segni della necrosi ialina; molte si trovano

distaccate dalle pareti; nell'interno del dutto si vede pure un numero più o meno grande di leucociti. Negli spazii interposti ai dutti papillari si nota una forte dilatazione dei vasi sanguigni; all'intorno dei vasi iperemici avviene una emigrazione di leucociti, i quali s' infiltrano nello stroma intertubulare. Anche i leucociti, che si trovano nell'interno del dutto, provengono dai vasi dello stroma e penetrano nel dutto stesso attraversandone le pareti. Quando l'alterazione è molto avanzata, il dutto apparisce completamente ripieno dagli epiteli desquamati, necrotici, dai leucociti e dai batteri. Questi varii elementi dilatano il dutto e lo fanno apparire ad occhio nudo come una stria giallastra. Le strie rosee, anch'esse macroscopicamente riconoscibili, sono date invece dallo stroma intertubulare iperemico.

Il processo si estende in alto ai canali collettori, ai tubuli retti, agli intermedii, ecc.: si ha quindi una diffusione ascendente dei batteri, seguita dalla necrosi dell'epitelio tubulare e dall'infiltrazione leucocitica nello stroma intertubulare. Il processo può arrivare così, risalendo i varii tratti delle vie urinarie, fino al glomerulo. Se la malattia ha durato a lungo, il tessuto renale può qua e là distruggersi per liquefazione; nelle cavità risultanti si accumulano i leucociti e così si producono degli ascessi più o meno grandi.

Il processo istologico, quale v' ho descritto, può presentare qualche speciale modalità allorchè nel rene preesistano alterazioni. Se in esso si trovavano prima, per esempio, o una cirrosi idronefrotica o le lesioni dipendenti dalla litiasi, è chiaro che insieme alla suppurazione ascendente si dovranno trovare le alterazioni proprie delle malattie primitive.

La suppurazione ascendente in generale non sembra dovuta ai medesimi batteri che si ritrovano nell' ematogena, soprattutto quando si presenta secondariamente ad un ostacolo meccanico

all'escrezione dell'orina. Ricerche accurate eseguite da diversi Patologi avrebbero infatti dimostrato che le suppurazioni in tali casi sono dovute al *bacillus coli communis.* Questo risiederebbe normalmente nelle vie orinarie inferiori, cioè nell'uretra, di dove per un meccanismo qualunque, per esempio per un cateterismo, potrebbe giungere alla vescica e determinare una cistite; dalla vescica risalendo per gli ureteri fino al bacinetto, ai calici, al rene, potrebbe determinare una *ureterite*, una *pielite*, una *nefrite.* Sembrerebbe anche per certe ricerche sperimentali che il ristagno dell'orina favorisse l'azione piogena del bacillo e ciò spiegherebbe la grande frequenza delle suppurazioni vescicali e renali in seguito ai ristringimenti uretrali, alle calcolosi, ecc. Si conoscono però anche delle pielonefriti ascendenti prodotte dagli stafilococchi e strettococchi piogeni, anzi sembrerebbe che in tali circostanze alla malattia renale succedesse con facilità la pioemia. Perciò nelle pielonefriti suppurative è oltremodo importante per la prognosi l'esame batteriologico delle orine.

Noi dobbiamo ora intraprendere lo studio di una serie ragguardevole di malattie renali, di quelle cioè che più veramente sono conosciute sotto il nome di *nefriti* e che, per la specialità del processo anatomo-patologico e dell'etiologia, si staccano in modo netto e preciso dalle forme considerate fino ad ora. Esse hanno a comune il fatto che l'agente patogeno, qualunque esso sia, giunge sempre ai reni per le vie sanguigne: sono dunque nefriti *ematogene.* Le alterazioni morfologiche sono sempre primitivamente e prevalentemente localizzate nella sostanza corticale, fino ad aversi in alcuni casi l'integrità assoluta delle piramidi. Per tal carattere si distinguono in modo sicuro dalle nefriti nelle quali l'agente patogeno risale fino ai reni dalle vie escretive e che,

come vedemmo, si chiamano *ascendenti*, poichè in queste le lesioni sono sempre primitive e più intense nelle piramidi e solo in modo secondario si diffondono alla corteccia. Un altro carattere differenziale tra le nefriti ascendenti e l'ematogene è che, mentre nelle prime la malattia può essere localizzata ad un rene solo, nelle seconde è sempre diffusa ad ambedue, anzi in ambedue si trova quasi costantemente al medesimo stadio. Ciò si comprende facilmente pensando alla qualità dell'agente patogeno ed alla via tenuta per giungere ai reni.

Tra le nefriti ematogene abbiamo un gruppo in cui la malattia renale si origina per l'azione di sostanze velenose, le quali eliminandosi per il filtro renale producono nel loro passaggio a traverso la glandula lesioni più o meno gravi. Sono queste le *nefriti tossiche.*

I veleni di cui parliamo possono avere una duplice origine. O sono sostanze estranee all'organismo, nel quale s'introducono dall'esterno; o sono sostanze che prendono nascimento nell'interno stesso dell'organismo animale in seguito ad alterati processi del ricambio materiale. Nel primo caso si parla di *eterointossicazioni*, nel secondo di *autointossicazioni.*

L'importanza delle nefriti tossiche è grande per il Patologo, poichè è facile riprodurle negli animali e seguirne così tutte le fasi evolutive. Dovrò dunque con una certa insistenza richiamare sopra esse la vostra attenzione, tanto più che il loro studio ci agevolerà quello delle altre nefriti.

Cominciamo dalle nefriti tossiche per eterointossicazione. Una forma classica, che ha molte volte servito di esemplare per le nefriti sperimentali, a cominciare dal Beckmann e Schroff nel 1855, è quella prodotta dalla *cantaridina.*

In questa forma di nefrite il rene presenta un aspetto diverso secondo che l'avvelenamento avvenne in modo acuto,

subacuto o cronico. Le alterazioni sono state studiate negli animali, soprattutto dal Cornil, e quindi il processo si è potuto seguire nelle sue varie fasi evolutive. Per l'avvelenamento acuto si ha la morte in poche ore; il rene è alquanto aumentato di volume, fortemente iperemico; la capsula si svolge con facilità. Le alterazioni istologiche consistono nella glomerulite acuta, desquamativa o emorragica; nella tumefazione torbida delle cellule epiteliali dei tubuli contorti unita alla degenerazione vacuolare; talora anche nella desquamazione e nella necrosi ialina. A me non è riuscito mai di scoprire focolai d' infiltrazione parvicellulare nello stroma del rene, nè la glomerulite essudativa, al contrario di quanto viene descritto da altri; del resto anche lo Schachoa ed il Dunin erano giunti prima di me ad uguale resultato.

Uccidendo gli animali avvelenati con piccole dosi di cantaridina a brevissimi intervalli dopo l' avvelenamento, ho potuto vedere come le lesioni dapprima si localizzino negli epiteli dei tubuli contorti e solo più tardi nei glomeruli. In ciò mi accosto completamente all' opinione dello Schachoa contro quella del Cornil.

Se l' avvelenamento fu subacuto, allora il rene apparisce più voluminoso, con capsula facilmente distaccabile, con superficie liscia. Esso è sempre iperemico, ma la sostanza corticale è meno arrossata della midollare e tende ad acquistare un colorito grigiastro, mentre il suo spessore è aumentato. Si ha al solito la glomerulite desquamativa: nell' epitelio del glomerulo e della capsula non è difficile trovare i fatti della degenerazione grassa e della necrosi ialina, almeno in alcune cellule. L' iperemia del glomerulo è meno intensa che nelle forme acute. Nei tubuli contorti si verificano le solite alterazioni, alle quali però si aggiungono una più estesa desquamazione e degenerazione grassa con necrosi degli epiteli. Le lesioni si manifestano anche

nella parte larga dell' ansa del Henle, mentre la parte stretta ed il tubulo intermedio rimangono integri.

Se l' avvelenamento è avvenuto in modo molto lento e l' animale ha potuto sopravvivere per varii mesi, allora, stando alle ricerche dell'Aufrecht confermate anche dal Germont, i reni sono rimpiccoliti di volume, lievemente granulosi, di consistenza molto più dura dell' ordinario. All' esame microscopico si trova un aumento più o meno grande del connettivo intertubulare.

Un' altra forma di nefrite tossica è quella saturnina, studiata sperimentalmente dallo Charcot e dal Debove.

Anche in seguito all' avvelenamento per piombo, l' aspetto del rene varia secondo che la morte dell'animale avvenne dopo pochi giorni o dopo un tempo più lungo. Da principio il rene è aumentato di volume, iperemico: più tardi diviene sempre più voluminoso, ha la sostanza corticale aumentata di spessore, di un colorito biancastro. In tale periodo il rene rassomiglia a quello stato, che noi studieremo sotto il nome di *grosso rene bianco*. Nell' avvelenamento molto lento, il rene è più duro dell' ordinario; il suo volume è minore di quello solito a trovarsi nell' avvelenamento subacuto, ciò che dimostra un principio di atrofia. La superficie dell' organo è granulosa; le granulazioni, di colorito giallognolo, sono circondate da anelli rossastri; si trovano pure delle piccole cisti.

L'esame istologico, nell' avvelenamento acuto, rivela alterazioni negli epiteli dei tubuli contorti, delle anse del Henle e dei tubuli retti. Queste alterazioni dallo Charcot e dal Debove non vennero forse descritte con molta precisione, senza dubbio perchè quando essi nel 1881 eseguivano le loro esperienze, la tecnica microscopica era molto meno perfetta d' oggi. Secondo i ricordati Autori, nel glomerulo non si osserverebbero alterazioni;

ma di tale asserzione mi farei lecito dubitare o per lo meno, prima d' accettarla, la vorrei vedere confermata da altre ricerche : ne dubito, perchè comprenderei male per qual motivo il piombo, al contrario degli altri veleni, dovesse risparmiare i glomeruli. È però probabile che le alterazioni nei glomeruli siano da principio lievi o anche che si manifestino solo dopo quelle epiteliali, come vedemmo accadere nella nefrite per cantaridina. Più tardi si ha un aumento del tessuto connettivo, che si sviluppa a preferenza in tre punti, cioè : 1° all' intorno dei tubuli retti, ossia delle piramidi del Ferrein, che circonda a maniera di anello ; 2° all' intorno delle capsule glomerulari ; 3° all' intorno dei tubuli contorti del laberinto. Queste tre zone d' iperplasia connettivale sono riunite da sepimenti ; la iperplasia va sempre più aumentando e giunge al suo massimo quando il rene è granuloso, duro e cosparso di piccole cisti. In tale periodo, se non negli animali, nell' uomo certamente, come ho avuto modo di vedere in un caso, si trovano pure molti glomeruli completamente sclerosati.

Dunque anche nell' avvelenamento saturnino il rene presenta un primo stadio iperemico, un secondo che rammenta il grosso rene bianco, e finalmente un terzo nel quale l' organo è duro, granuloso, per iperplasia connettivale. Si hanno quindi presso a poco le medesime fasi che abbiamo veduto nella nefrite da cantaridina. Certo il processo istologico nei suoi dettagli è diverso nelle due forme; per esempio nella nefrite saturnina le lesioni epiteliali si diffondono anche ai tubuli retti e sono in tutti i tubuli così precoci ed intense che lo Charcot ed il Debove dettero alla nefrite stessa il nome di *epiteliale ;* ma ciò non toglie che nelle linee generali l' evoluzione e soprattutto l' esito della malattia renale sia analogo tanto nella nefrite da cantaridi, quanto nella saturnina.

LEZIONE SESTA

SOMMARIO. — Nefrite da sublimato — altre nefriti per eterointossicazione. — Nefrite gottosa — altre nefriti per autointossicazione. — Considerazioni sulle nefriti tossiche. — Nefriti infettive. — Nefriti infettive secondarie acute. — Tipi anatomici dei reni nelle nefriti infettive: rene iperemico puro e attenuato; rene iperemico emorragico; grosso rene variegato; grosso rene emorragico; grosso rene bianco molle e duro: lesioni istologiche proprie dei varii tipi.

Consideriamo ora un'altra nefrite tossica, quella prodotta dal sublimato, la quale negli ultimi tempi formò il soggetto di molte ricerche anatomo-patologiche e sperimentali: anche in questo Istituto fu studiata dal mio Aiuto dott. O. Barbacci. Essa presenta caratteri differenti secondo che l' avvelenamento è avvenuto in modo rapido o lento. Nei casi a sviluppo rapido il rene si mostra congesto, un poco aumentato di volume, con la capsula facilmente distaccabile, con la superficie liscia; le superfici di taglio presentano un colorito rosso bruno e la corticale è alquanto aumentata di spessore. Se l' avvelenamento avvenne in modo più lento, allora il rene apparisce di volume assai aumentato, con la capsula bene distaccabile, con la superficie liscia, di colorito grigio pallido. Nelle superfici di taglio la sostanza corticale ha uno spessore maggiore del normale ed un colorito biancastro simile all'avorio vecchio. Il rene ha l'aspetto del *grosso rene bianco*.

Con l'esame microscopico si trovano estesissime degenerazioni e necrosi degli epiteli renali, col loro massimo d'intensità nei tubuli contorti e nella porzione larga dell'anse del Henle.

Però qualche segno di tumefazione torbida, di degenerazione grassa e di desquamazione epiteliale, si osserva anche nel rimanente dei canalicoli urinari fino ai dutti papillari. Nel glomerulo si riscontrano le alterazioni proprie della glomerulite desquamativa. Un fatto veramente speciale della nefrite da sublimato è la presenza di sali calcarei nei tubuli retti. Lo stroma del rene apparisce integro; non sono mai riuscito a trovarvi focolai di infiltrazione parvicellulare. In questa forma di nefrite la degenerazione e la necrosi epiteliale acquistano una estensione ed una intensità grandissima, quale di rado si ritrova nelle altre nefriti tossiche.

In generale nell'uomo l'avvelenamento per sublimato conduce a morte nel periodo in cui il rene è grosso e pallido: almeno non mi sono noti casi nei quali la malattia abbia avuto lunga durata. Per conoscere tutte le fasi evolutive del processo bisognerebbe provocare intossicazioni croniche negli animali. Nei miei tentativi in proposito non sono riuscito finora a prolungare la vita dei conigli più di 30-40 giorni. In questi casi ho veduto che il rene era un poco diminuito di volume in confronto dei grossi reni proprii degli avvelenamenti subacuti: era più duro dell'ordinario. Con l'esame microscopico ho trovato che i fatti degenerativi degli epiteli erano molto meno intensi che nell'avvelenamento acuto; ma ciò che soprattutto mi sembra degno di nota era l'aumento del connettivo intertubulare. Anche le capsule del Bowman apparivano ingrossate ed avevano un aspetto fibrillare. Dunque nell'intossicazione cronica vi è tendenza manifesta all'iperplasia del connettivo renale e credo che, ottenendo un decorso più lungo dell'avvelenamento, finiremmo con l'avere i reni atrofici e granulosi come nella nefrite da cantaridi e nella saturnina.

Se dovessi anche sommariamente parlarvi di tutte le nefriti

tossiche, mi dilungherei troppo, essendo moltissime quelle sostanze che introdotte nell' organismo finiscono col produrre alterazioni nel rene, a traverso il quale vengono in gran parte eliminate. Vi ricordo la nefrite per *fosforo* studiata dal Cornil e dal Brault, nella quale si ha dapprima estesa degenerazione grassa degli epiteli tubulari, cui dopo succedono le lesioni dei glomeruli; vi ricordo la nefrite per *acido cromico* e *cromati* studiata in special modo dal Kabierske, nella quale esiste una grave necrosi ialina degli epiteli; vi ricordo la nefrite per *acido fenico*, per *trementina*, per *arsenico*, ecc., ecc. Queste varie nefriti sono però note incompletamente, non essendone state fino ad oggi seguite le fasi evolutive graduando l'intensità dell'avvelenamento.

Passiamo ora alle nefriti da autointossicazione, il cui tipo più spiccato è la *nefrite gottosa*. Voi sapete come nella gotta l'acido urico circoli in quantità abnorme nel sangue, tanto che può fino depositarsi in certi tessuti, costituendo per esempio i tofi. Con le orine viene eliminato in gran copia, ma il suo continuo passaggio a traverso i reni induce in queste glandule lente alterazioni, il cui resultato ultimo è un *piccolo rene granuloso*. I reni appariscono diminuiti di volume; la capsula è aderente alla superficie, la quale ha un aspetto granuloso. Le granulazioni sono di colorito giallognolo e spiccano sopra un fondo rossastro. Si trovano piccole cisti: la consistenza del tessuto renale è aumentata: lo spessore della corticale diminuito. Nelle piramidi si vedono delle strie biancastre di aspetto cristallino, le quali dall'apice delle papille si irraggiano verso la base della piramide; passandovi sopra col dito, si sentono lievemente granulose, come se fossero costituite da una sabbia finissima. Coll' esame microscopico si osserva la sclerosi di molti

glomeruli; un aumento notevole del connettivo intertubulare; fatti degenerativi nelle cellule epiteliali, i quali però sono assai meno intensi che in altre forme di nefrite e consistono semplicemente nella tumefazione torbida, nella degenerazione grassa e in scarsa necrosi ialina. I depositi cristallini, che con l'apparenza di strie si vedono nella sostanza midollare, sono composti da urato acido di sodio; si trovano specialmente nei dutti papillari e nei canali collettori sotto forma di aghi sottilissimi. Alcuni cristallini si possono trovare anche nello stroma intertubulare delle piramidi e più raramente della sostanza corticale. Talora, invece che nell'interno dei tubuli, essi sono raccolti in lacune o in cavità nate per la distruzione necrotica del parenchima renale; anzi, secondo l' Ebstein, essi si depositerebbero esclusivamente in queste zone di tessuto mortificato e mai nell' interno dei tubuli orinari.

Naturalmente il piccolo rene granuloso della gotta è lo stadio terminale di un processo nefritico; sugli stadi antecedenti con difficoltà si possono raccogliere notizie e ciò per varii motivi. Prima di tutto la gotta è una malattia cronica, ad andamento lungo, che conduce a morte il malato quando ormai il rene ha raggiunto il suo stadio terminale; in secondo luogo è una malattia che colpisce più i ricchi dei poveri e rende quindi assai rare le autopsie. Nondimeno nei gottosi morti per una malattia intercorrente si sono potute osservare almeno in parte alcune fasi della nefrite. Esiste certamente un periodo in cui i reni sono aumentati di volume, con la capsula non aderente, con la superficie liscia e con la sostanza corticale più larga e pallida in confronto delle piramidi rossastre: un caso simile venne per esempio riferito dal Dickinson. In questo periodo coll'esame microscopico si vedono prevalere le alterazioni degenerative degli epiteli all'aumento, che del resto può anche

mancare completamente, del connettivo intertubulare. Sembra quindi che anche i reni gottosi passino per uno stadio nel quale rassomigliano più o meno al grosso rene bianco.

Molte altre sono le autointossicazioni capaci di produrre la nefrite: per esempio il diabete, certe malattie epatiche, certe malattie croniche del tubo gastro-intestinale, ecc. Nelle malattie epatiche, per esempio, è noto a tutti quanto facile sia l'albuminuria in seguito alla distruzione parenchimale del fegato. Tali nefriti da autointossicazione sono poco note e insufficientemente studiate; mi limito quindi ad accennarle. Posso però dirvi che moltissime sono le sostanze, le quali, nate nell'organismo, sono capaci, eliminandosi per il rene, di determinarvi una nefrite. Ciò ha dimostrato il Gaucher per la leucina, tirosina, xantina, ipoxantina, creatina, creatinina; l'Ebstein per l'acido urico; il Mya ed il Vandoni per l'urea; l'Albertoni, Pisenti ecc. per l'acetone ecc. Voi vedete dunque che perfino i componenti normali dell'orina, se troppo copiosi, rappresentano uno stimolo patologico per il rene fino a produrvi gravissimi fatti morbosi.

Come dobbiamo intendere l'origine delle nefriti tossiche? I reni sono organi destinati alla depurazione dell'organismo, ad eliminare cioè da questo una quantità di sostanze che vi s'introducono dall'esterno o che sono il prodotto della vita cellulare. Tanto le prime che le seconde, passando dal sangue nell'orina, determinano lesioni degenerative negli epiteli dei tubuli e negli epiteli e nelle pareti dei vasi glomerulari. Determinano anche fenomeni flogistici? Torneremo su questo punto in una delle prossime lezioni.

Voi mi potete domandare: le sostanze tossiche da quali parti del rene si eliminano? dai glomeruli o dai tubuli? Anche

su tal punto cercherò di rispondervi nel parlarvi delle nefriti infettive.

Le sostanze tossiche eliminate dai reni hanno un' azione patogena variabile in parte per ogni sostanza; alcune cagionano spiccati fenomeni vasomotorii, come la cantaridina; altre, come il fosforo, determinano a preferenza la degenerazione grassa degli epiteli; altre, come l' acido cromico ed i cromati, la loro necrosi ialina. Poi è da notare che una stessa sostanza ha un' azione più o meno intensa secondo la dose.

Vi prego a tenere in mente come per uno stesso veleno, cantaridina, piombo ecc., si abbiano alterazioni renali differenti assai nell' aspetto secondo la rapidità della malattia. Nelle forme acute il rene è poco cresciuto di volume, fortemente iperemico; nelle forme più lunghe è grosso, con la corticale aumentata di spessore, di colorito biancastro; nelle forme croniche rimpiccolisce, diviene duro, granuloso, cosparso di cisti. Dunque da un lato dovete ammettere che un processo morboso etiologicamente uguale può modificare molto l' aspetto del rene secondo la durata della malattia; dall' altro che i diversi aspetti sotto i quali si presenta un rene malato possono semplicemente rappresentare stadi successivi d' una medesima malattia. Tutte le nefriti tossiche saranno suscettibili di presentare questi varii stadii? È quanto mi è impossibile dirvi mancando le ricerche opportune, ma dai fatti noti è certo più probabile una risposta affermativa di una negativa.

Un altro campo ci s' apre ora dinanzi, vasto, importante, pur troppo incompletamente noto, quello delle *nefriti infettive.* È cosa da tutti conosciuta come durante la scarlattina, il morbillo, vaiuolo, difterite, tifo, polmonite, orecchioni, eresipela, infine in quasi tutte o in tutte le infezioni acute, possa osser-

varsi l'albuminuria. Dapprima dal Gehrardt, dal Gubler fu creduto che a causa della febbre avvenisse una modificazione chimica dell'albumina del sangue, la quale perciò passava nell'orina: si trattava dunque d'un' *albuminuria febbrile.* Più tardi il Bouchard ammise due specie di albuminuria: una febbrile, discrasica; l'altra dipendente da una nefrite. Anzi egli distinse anche due qualità di albumina, una retrattile ed una non retrattile; la prima avrebbe dovuto corrispondere alla albuminuria da nefrite, la seconda all'albuminuria febbrile. Ma la chimica abbattè questa distinzione tra le due albumine; l'idea che l'albuminuria potesse manifestarsi senza nefrite cadde, ed oggi sono tutti concordi nell'ammettere che quando durante una malattia infettiva si verifica l'albuminuria, essa stia sempre a indicare un processo nefritico.

Le nefriti *infettive* di cui ora ci occuperemo sono anche *secondarie* perchè si sviluppano nel decorso di altre malattie; sono al tempo stesse *acute* tanto per il modo di insorgere, quanto per l'andamento.

Quando nel corso delle malattie acute infettive ha esistito l'albuminuria, i reni possono presentarsi modificati in modo diverso. Noi distingueremo sei tipi differenti di alterazioni renali.

1° Nel primo tipo i reni sono poco aumentati di volume, hanno la capsula facilmente distaccabile, sono di un colorito rosso intenso specialmente nella corticale. Questa è lievemente aumentata di spessore, non è più lucente come nello stato normale, ma ha un aspetto torbido, opaco. Le superfici di taglio sono ricche di succo e raschiandole col coltello si ottiene in discreta quantità del liquido rosso-grigiastro; hanno un aspetto opaco, non lucente come nei reni normali; presentano delle strie rosse, costituite dai vasi sanguigni ingorgati, e dei puntolini di

colore rosso, corrispondenti ai glomeruli distesi dal sangue. Questo è il tipo detto *iperemico*.

Talora questo tipo presenta i suoi caratteri meno spiccati. I reni hanno un volume quasi normale; la congestione è poco manifesta, per cui il parenchima ha un colore grigiastro o grigio roseo; la corticale è opaca, torbida, ma senza le strie ed i puntolini rossi. È la varietà *iperemica attenuata*.

2° Nel secondo tipo i reni hanno i caratteri dell'iperemico, solo che la congestione è fortissima e nel parenchima si riconoscono piccoli e numerosi focolai emorragici. A questo tipo si può dare il nome d'*iperemico emorragico*.

3° Nel terzo tipo il rene è molto aumentato di volume, fino a superare di un terzo, del doppio, il normale. La capsula si svolge con facilità; la sostanza corticale ha la superficie variegata per chiazze rossastre alternantisi con altre più grigie. Nelle superfici di taglio il parenchima apparisce meno consistente del normale, ricco di succo sanguinolento; la sostanza corticale presenta lo stesso aspetto variegato della superficie esterna; è aumentata fortemente di spessore e dà al raschiamento un'abbondante quantità di succo lattiginoso rossastro. È questo il tipo chiamato *grosso renè variegato*.

4° Nel quarto tipo, chiamato *grosso rene emorragico*, il rene è aumentato di volume al pari del precedente; la capsula è distaccabile con facilità. Il parenchima suole avere aspetto variegato per l'alternarsi di aree rosse cupe con altre rosee: vi si vedono poi numerose punteggiature emorragiche.

5° Nel quinto tipo i reni sono aumentati di volume, spesso del doppio e più. La capsula si distacca facilmente, la superficie liscia ha un colorito biancastro speciale, paragonabile alla carne di anguilla o all'avorio. Nella superficie di taglio la corticale è molto aumentata di spessore ed ha il solito colorito

biancastro, che spicca su quello rosso delle piramidi. Il parenchima è molle e dà al raschiamento un succo lattescente molto copioso. Questo è il tipo del *grosso rene bianco molle.*

6° In questo tipo il rene ha tutti i caratteri del precedente, meno che il parenchima è abbastanza duro: le superfici di taglio sono piuttosto asciutte e raschiandole danno poco succo. È il *grosso rene duro.*

Studiamo ora le modificazioni istologiche proprie di questi sei tipi.

1° Nel tipo *iperemico* le lesioni consistono in una forte iperemia de' glomeruli e dei vasi della corteccia: talora la congestione è così intensa che i vasi sembrano artificialmente iniettati. Nei glomeruli si hanno ordinariamente i segni della glomerulite desquamativa, più di rado quelli dell' essudativa. Le alterazioni epiteliali sono più accentuate nei tubuli contorti: alcune cellule presentano la tumefazione torbida; altre la degenerazione vacuolare; altre si trovano in necrosi ialina, desquamate e cadute nell' interno del tubulo, che ne viene ad essere più o meno ripieno. La degenerazione grassa in alcuni casi manca affatto, in altri esiste; ma ad ogni modo è sempre poco accentuata. Le varie alterazioni cellulari si possono combinare differentemente. Talora si ha la tumefazione torbida soltanto; talora invece si ha questa associata alla degenerazione vacuolare o alla necrosi ialina; talora la necrosi ialina è oltremodo estesa e prevale su tutte le altre alterazioni. In generale le lesioni epiteliali non sono limitate ai tubuli contorti, ma si diffondono anche alla parte larga delle anse ed ai tubuli intermedi.

Alcuni reputano costante la glomerulite essudativa e l'infiltrazione leucocitica a forma di focolai nello stroma della corteccia, in specie all' intorno dei vasi della *cortex cortecis*. Secondo la mia esperienza però debbo dirvi che questi due fatti

sono molto più rari di quanto si afferma. Quando esistono, si ritrova con facilità anche l'edema.

Qualche volta è dato osservare dei fenomeni di cariocinesi negli epiteli; non già nei glomerulari, ove mancano affatto, bensì in quelli dei tubuli, però soltanto nelle prime fasi. Queste figure mitotiche si potrebbero interpretare come tentativi di rigenerazione; ma contro tale interpretazione parla il fatto di trovare sempre i nuclei nelle prime fasi della divisione cariocinetica e mai nelle ultime. Ciò indurrebbe piuttosto a credere che di fronte alle cause infettive (ed anche tossiche) produttrici delle nefriti, alcune cellule epiteliali rispondessero dapprima col movimento nucleare, che rimarrebbe però alle prime fasi e sarebbe anzi seguito dalla degenerazione delle cellule. Così nel cervello alle ferite non succede mai la rigenerazione degli elementi cellulari nervosi, e pur nondimeno intorno alla perdita di sostanza si può trovare un movimento cariocinetico di questi elementi, movimento che si arresta però alle prime fasi, senza essere seguíto mai dalla divisione della cellula. Il medesimo processo potrebbe supporsi avvenire nelle nefriti negli epiteli tubulari.

Nella varietà *iperemica attenuata* l'iperemia è insignificante: negli epiteli prevale talora la tumefazione torbida con la degenerazione vacuolare, talora invece la degenerazione grassa e la necrosi ialina. La glomerulite ha il tipo desquamativo: le lesioni glomerulari sono spesso lievissime, consistenti appena in un po' di tumefazione degli epiteli. Qualche volta si arguiscono piuttosto per la presenza dell'albuminuria che per segni riconoscibili con l'esame microscopico.

2° Nel tipo *iperemico emorragico* la congestione è intensissima: la glomerulite è quasi ovunque emorragica, di modo che le capsule ed i tubuli sono in parte ripieni dal sangue. Esistono

anche emorragie nello stroma intertubulare. Negli epiteli, oltre alla tumefazione torbida, alla degenerazione vacuolare e grassa, si nota spesso la necrosi ialina, la frammentazione nucleare. Nello stroma è facile osservare l'edema, più di rado i focolai d'infiltrazione parvicellulare.

3° Nel *grosso rene variegato* si trova un'iperemia abbastanza intensa, la quale occupa al solito i vasi dei glomeruli e della corteccia. Essa non è diffusa, anzi è localizzata in aree più o meno estese, mentre in quelle prossime si nota piuttosto l'anemia. Ciò spiega l'aspetto variegato dei reni. Si hanno i segni della glomerulite desquamativa, eccezionalmente quelli della trombizzante. Nei tubuli si ha una degenerazione assai estesa degli epiteli, talora sotto forma di semplice tumefazione torbida con degenerazione vacuolare, più spesso sotto forma di degenerazione grassa e di necrosi ialina. I tubuli in varii punti appariscono fortemente distesi dagli epiteli desquamati e ridotti in un detrito granuloso: questo fatto si verifica nei canalicoli contorti, nelle anse del Henle ed anche nei tubuli intermedi. Non mi è accaduto frequentemente di osservare nello stroma qualche focolaio d'infiltrazione parvicellulare e la glomerulite essudativa associata all'edema interstiziale.

4° Il *grosso rene emorragico* differisce dal *variegato* perchè l'iperemia è più intensa e diffusa, perchè sono facili l'emorragie interstiziali e costante ed estesa la glomerulite emorragica.

5° Nel *grosso rene bianco molle* noi dobbiamo distinguere due varietà istologiche.

a) Nella prima varietà le alterazioni somigliano molto a quelle del grosso rene variegato, solo che mancano l'aree iperemiche. La degenerazione grassa, la necrosi e il disfacimento granulare degli epiteli sono molto accentuati ed estesi. Le lesioni dei glomeruli consistono nella glomerulite desquamativa, di rado

nelle trombizzante. Lo stroma ha apparenze normali; solo in casi abbastanza rari sono giunto a scoprirvi qualche focolaio d' infiltrazione parvicellulare associato alla glomerulite essudativa. È invece quasi costante l' edema. Talora accade di trovare dei tubuli molto dilatati con rivestimento epiteliale normale: ciò è forse da attribuire ad un eccesso di funzionalità dei glomeruli e dei tubuli sani, destinato a compensare la mancata funzione delle parti malate. Si può dare a questa forma il nome di *grosso rene bianco degenerativo.*

b) La seconda varietà sarebbe caratterizzata da una copiosa infiltrazione parvicellulare diffusa in tutto lo stroma della corticale. Questa forma fu descritta dal Wagner sotto il nome *grosso rene linfomatoso* e corrisponde a quella illustrata dal Friedländer sotto il nome di *nefrite interstiziale settica.*

6° Nel *grosso rene duro*, insieme all' alterazioni epiteliali proprie del tipo *degenerativo*, si trova che in alcuni glomeruli le pareti delle anse sono più grosse, d' aspetto ialino, qualche volta con i segni della degenerazione amiloide; molte anse sono chiuse da trombi ialini o da detriti di globuli rossi; gli epiteli glomerulari e parietali della capsula sono in parte desquamati. In alcuni punti della corticale il connettivo intertubulare è più abbondante del normale per un processo d' iperplasia; esso è delicatamente fibrillare e contiene rare cellule fusiformi o poligonali con l' aspetto dei fibroblasti. Manca l' edema: non è difficile trovare qualche focolaio d' infiltrazione fibroblastica. Questa forma può chiamarsi *grosso rene bianco sclerotico-degenerativo.*

LEZIONE SETTIMA

Sommario. — Nefrite scarlattinosa iniziale e tardiva. — Nefrite pneumonica o diplococcica. — Nefrite difterica. — Nefrite tifica. — Nefrite lieve e grave delle malattie infettive. — Lesioni degli epiteli renali nelle malattie infettive con integrità dei glomeruli. — Patogenesi delle nefriti infettive: loro origine tossinica — da quali parti del rene si eliminino le sostanze tossiche. — Esiti delle nefriti infettive secondarie acute: morte, guarigione, passaggio allo stato cronico. — I due tipi clinico-anatomici delle nefriti divenute croniche: grosso rene bianco e piccolo rene granuloso

Studiati così i varii tipi anatomo-patologici delle nefriti infettive secondarie acute, cercherò ora d' indicarvi in breve in quali rapporti si trovino con le diverse infezioni.

La nefrite *scarlattinosa*, così imponente nella sua sintomatologia, ha formato il soggetto di numerose ricerche, ed io anderei molto per le lunghe se volessi analizzarvi i lavori del Kelsch, del Leyden, del Friedländer, del Fischl, del Obrzut, Sörensein, Litten ecc. Nel corso della scarlattina è oltremodo facile che durante il periodo febbrile dell' esantema si manifesti l' albuminuria. Questa non è abbondante; non è accompagnata da edemi, nè da altri disturbi; si dilegua completamente col cedere dello stato acuto: è quella che una volta chiamavasi *albuminuria febbrile* e che oggi con più ragione dicesi *nefrite lieve* o *iniziale*. Vi è poi un' altra albuminuria la quale apparisce da una a sei settimane dopo l' esantema; è accompagnata da anuria o oliguria, da ematuria, da edemi, anasarca, da sintomi uremici. La sua frequenza varia nelle diverse epidemie; ora rarissima, ora

si manifesta nel 70 °/₀ dei casi secondo lo Steiner: essa può succedere alla nefrite iniziale o venire senza che prima abbia esistito l' albuminuria. È questa la *nefrite tardiva*, o *scarlattinosa vera.*

Alla nefrite iniziale corrisponde il tipo iperemico del rene; alla tardiva il grosso rene variegato od emorragico nei casi recenti, il grosso rene bianco degenerativo o linfomatoso in quelli più antichi. Non è infrequente la glomerulite trombizzante, la quale anzi, secondo il Friedländer, seguíto dal Fischl, dal Litten ecc., formerebbe il carattere quasi specifico della nefrite scarlattinosa. L' infiltrazione parvicellulare nello stroma è forse più frequente che in qualunque altra nefrite e talora è così diffusa ed abbondante che il Wagner ed il Friedländer ne fecero il carattere di un tipo speciale. Non posso in nessun modo accettare l' opinione del Friedländer e di altri, i quali ammettono che la lesione nei reni scarlattinosi si localizzi unicamente nei glomeruli, rimanendo integro l' epitelio tubulare: in questo si verificano sempre manifestissimi i segni delle consuete metamorfosi regressive.

Le varie forme anatomiche della nefrite nella scarlattina sarebbero per il Friedländer malattie geneticamente differenti; secondo il Leyden formerebbero un unico processo morboso e questa opinione mi sembra la più accettabile. Vale a dire, credo possibile che nella scarlattina, come nelle nefriti tossiche, un rene iperemico si trasformi in un grosso variegato o in un grosso bianco sotto l' influenza di quella causa ignota che determina la prima localizzazione renale; ma nemmeno potrei escludere che la nefrite iniziale e la tardiva riconoscessero talora cause diverse. Non sarebbe certo da negare che la prima avesse per l' etiologia più stretti rapporti con i germi scarlattinosi; che la seconda, la quale si manifesta quando la malattia

esantematica è omai guarita, potesse dipendere da altre cause, anche non infettive.

La frequenza dell' albuminuria nella *pneumonite fibrinosa* varia secondo i tempi ed i luoghi, oscillando dal 27 °/₀ (Bluhm) al 44, 9 °/₀ (Crämer): credo che qualora si facesse la ricerca giornaliera sistematica dell' albumina, la percentuale sarebbe forse maggiore. Per lo più l' albuminuria è lieve; non si accompagna ad altri sintomi di nefrite, benchè sia molto più frequente nei casi gravi di polmonite; cessa col guarire della malattia. Questa forma di nefrite corrisponde al tipo iperemico genuino o attenuato. Non posso accettare l' opinione del Nauwerck e del Caussade, che prevalga la glomerulite emorragica; come nemmeno quella del Nauwerck, che spesso la glomerulite esista senza alterazioni degli epiteli tubulari.

Assai di rado nel corso della pneumonite accade di osservare albuminuria copiosa con edemi, anasarca, segni d' uremia ecc. Di solito in questi casi si verifica che l' orina, già albuminosa, diviene più scarsa, emorragica, più ricca d' albumina, mentre si manifestano gli edemi. A tale forma di nefrite corrispondono il rene iperemico emorragico ed il grosso rene emorragico.

Qualche volta, quando ad una pneumonite accompagnata da albuminuria tenga dietro una complicanza diplococcica, per esempio una pleurite metapneumonica, può accadere che l' albumina a poco a poco aumenti e si manifestino gli edemi, senza passare per un periodo di nefrite emorragica. In un caso simile caduto sotto la mia osservazione trovai alla necroscopia il grosso rene bianco degenerativo.

Nelle altre *infezioni diplococciche* (sierositi, meningiti, endocarditi ecc.) la nefrite si presenta come nella pneumonite.

Nella *difterite* l' albuminuria è frequentissima: Kuck la valuta all' 86, 5 °/o dei casi. Quasi sempre rimane isolata senz' altri segni di nefrite e cessa quando guarisce la malattia. Il reperto anatomo-patologico è quello del rene iperemico puro o attenuato. L' infiltrazione parvicellulare nello stroma è rarissima: frequente invece la desquamazione e la degenerazione grassa degli endoteli vasali, come già il Fischl ed il v. Kahlden hanno affermato ed io debbo confermare per mia esperienza: in tutti i casi ho anche notato nei vasi la presenza di leucociti col protoplasma contenente delle granulazioni grassose. Mi associo a quanto quasi tutti gli Autori affermano, contrariamente all' Oertel, sulla rarità della glomerulite emorragica.

Più raramente che nelle infezioni diplococciche sembra avvenire che l' albuminuria copiosa sia accompagnata da edemi e uremia. In questi casi si trova alla necroscopia il grosso rene variegato o il bianco degenerativo od anche l' emorragico: il Wagner ed il Friedländer avrebbero trovato il grosso rene linfomatoso.

Nell' *ileotifo* l' albuminuria sembra oscillare per frequenza dal 10 al 20 °/o dei casi (Bluhm); la quantità di albumina è scarsa; mancano gli edemi e gli altri sintomi della nefrite. Tali fatti clinici corrispondono anatomicamente al rene iperemico attenuato o all' iperemico puro ; le alterazioni renali sono spesso lievissime e più manifeste negli epiteli tubulari. Di rado accade che durante la malattia o nella convalescenza si presentino i segni clinici della nefrite con orine scarse, assai albuminose, con edemi ecc. Questi casi corrispondono, secondo il Wagner, al grosso rene emorragico o al variegato o al linfomatoso.

Credo inopportuno parlarvi delle lesioni renali in altre malattie infettive, perchè troppo andrei in lungo e perchè le nostre cognizioni in proposito sono molto manchevoli. Vi posso

però in modo complessivo affermare che in tutte le infezioni acute, con frequenza maggiore o minore, può osservarsi un' albuminuria non accompagnata da altri segni di nefrite, che corrisponde al tipo iperemico puro o attenuato. Questa nefrite, detta *lieve* o *benigna*, se può talora indicare una infezione più intensa ed oscurare il prognostico della malattia primitiva, guarisce completamente col guarire del morbo che l' ha prodotta. Non oso dirvi che rappresenti un fatto insignificante, anzi credo che una lesione per quanto piccola dei reni debba riuscire dannosa al malato, ostacolando l' eliminazione delle tossine batteriche e di quei veleni che nello stato patologico possono originarsi nei tessuti per i viziati processi biochimici; è indubitabile però che tale nefrite decorre senza segni per noi apprezzabili, all' infuori dell' albuminuria. Molto più di rado di questa forma benigna, o durante la malattia infettiva o nella convalescenza, o come seguito della forma precedente o in modo primitivo, si ha una nefrite *grave*, caratterizzata da orina scarsa, fortemente albuminosa, spesso sanguinolenta; da edemi, anasarca; da sintomi uremici. In questi casi, quando la lesione renale è recente, si trovano alla necroscopia i reni emorragici o il grosso rene variegato; quando dura da più tempo, si trova il grosso rene bianco degenerativo o linfomatoso, con glomeruliti desquamative, emorragiche, trombizzanti, essudative.

Il vedere come in varii casi alla nefrite lieve succeda a grado a grado la grave, ci fa ammettere con ragione che i processi renali nelle due forme non siano fatti geneticamente diversi: la forma grave non è altro che un processo renale più intenso della lieve, ma al pari di questo legato ad una comune causa infettiva.

Vedemmo che in alcuni casi di nefrite lievissima, rivelata dall' albuminuria, si trovano nel rene lesioni manifeste negli

epiteli tubulari, mentre i glomeruli appariscono integri. Volendo acquistare un concetto più esatto del come il rene si comporti nelle malattie infettive, è necessario farne esami microscopici metodici, anche in quei casi di polmonite, tifo ecc., nei quali in vita sia mancata completamente l'albumina nelle orine. Io ho eseguito molte volte tali ricerche e con grandissima frequenza ho trovato che i reni non erano normali. Esistevano cioè alterazioni degli epiteli, in specie nei tubuli contorti, consistenti nella tumefazione torbida, nella necrosi ialina e nella desquamazione: erano alterazioni poco estese, poco gravi, ma evidenti, soprattutto nella *cortex corticis*. Nei glomeruli non si ritrovavano indizii di fatti morbosi.

In qual guisa si producono le nefriti nelle malattie acute infettive? Si dice che sono dovute all'infezione e ciò è ormai così certo che non vale la pena di fermarcisi sopra; ma come può l'infezione produrre l'alterazione renale? Dipende forse la nefrite dal soffermarsi dei batteri nel rene? Tale spiegazione fu dapprima generalmente ammessa, ma oggi non è più sostenibile. Infatti nella difterite, nel colera, i batteri specifici rimangono localizzati nella faringe o laringe e nell'intestino e nondimeno è comune la nefrite; nelle malattie nelle quali i batteri si annidano anche nei reni (pneumonite, tifo ec.), accade spesso di vedere come manchi qualunque rapporto tra le lesioni renali e la presenza dei microrganismi, poichè le alterazioni renali non sono per niente più gravi nei punti ove i batteri sono più copiosi, anzi si ritrovano spiccatissime anche in parti ove i batteri mancano affatto. Tutto ciò sta a dimostrare che le nefriti nelle malattie infettive non dipendono dalla presenza dei batteri nel rene, ma piuttosto dalle tossine batteriche che per il rene stesso vengono in gran parte eliminate. Esse, attraver-

sando il filtro renale, hanno su questo un' azione patogena al pari del sublimato, della cantaridina ecc., e vi producono alterazioni analoghe a quelle di questi veleni. Infatti sperimentalmente sono riuscito con facilità a produrre nefriti, iniettando agli animali nelle vene culture filtrate del diplococco lanceolato, del bacillo tifoso: uguali resultati ebbero il Roux ed Yersin, il v. Kahlden col bacillo difterico. Anche le nefriti infettive sono quindi tossiche come la saturnina, la mercuriale, la gottosa, ecc.; solo differiscono da queste per la qualità delle sostanze venefiche. Trattandosi di tossine batteriche, queste nefriti, anzichè *infettive*, potrebbero chiamarsi *tossiniche*.

Che nelle malattie infettive le tossine siano in parte escrete dai reni è cosa non dubbia ed in certi casi la loro presenza nell' orina è stata accertata con gli esperimenti; ma ci possiamo domandare: da qual parte del rene vengono esse eliminate? dal glomerulo o dai tubuli? Noi sappiamo che i componenti normali dell' orina, fuori dell' acqua e di alcuni sali, sono secrete dagli epiteli dei tubuli: sappiamo anche che certe sostanze, come il carminio d' indaco iniettato nel sangue, il pigmento biliare, vengono eliminate da questi stessi epiteli. Tali fatti, accertati dal Heidenhain e dal Möbius, potrebbero con una certa ragione farci supporre che anche le tossine fossero eliminate per l' attività degli epiteli tubulari. D' altra parte noi abbiamo veduto che talora nelle infezioni i glomeruli si mantengono sempre integri, come viene attestato dalla mancanza dell' albuminuria, quando gli epiteli tubulari presentano già alterazioni degenerative evidenti. Non è forse logico attribuire queste degenerazioni all' azione delle tossine e riferirle al passaggio nelle cellule delle tossine medesime provenienti dal sangue, o in altre parole ammettere che la loro eliminazione avvenga per mezzo degli epiteli dei tubuli?

Ciò posto, noi possiamo supporre che anche i veleni estranei all' organismo animale, quali il mercurio, il piombo ecc., siano eliminati per la via epiteliale.

Così dicendo non intendiamo però di affermare che i veleni, batterici o no, trovino sempre negli epiteli l'esclusiva via d'eliminazione. Non dobbiamo dimenticare che il carminio iniettato nel sangue si elimina, secondo lo Chrzonsczewski ed il Wittich, per i glomeruli. E possibile che in ugual modo si comportino alcune sostanze, soprattutto quelle che esercitano un'intensa azione vasomotrice.

Le alterazioni dei glomeruli sembrano manifestarsi dopo quelle epiteliali. Sul loro modo di prodursi noi potremmo fare molte supposizioni di cui mi limito a indicarvi le due principali.

Noi possiamo ammettere che le sostanze tossiniche o tossiche, circolando nelle anse del glomerulo, finiscano con l'alterarne le pareti anche senza attraversarle. Oppure possiamo supporre che queste sostanze, escrete prima solo dagli epiteli, passino poi anche a traverso il glomerulo, come accade per il carminio d' indaco, il quale eliminato da prima solo dagli epiteli, più tardi viene escreto anche dai glomeruli.

Noi dobbiamo dunque oggi ammettere come acquisito che le nefriti sviluppate nel corso delle infezioni acute sono una conseguenza dell' eliminazione a traverso i reni delle tossine batteriche. Ciò permette di avvicinare per la patogenesi le nefriti tossiche con le infettive.

L' esito delle nefriti infettive acute secondarie è in generale la guarigione. Gli epiteli rimasti integri si moltiplicano per cariocinesi e si ha la *restitutio ad integrum* dell' organo. Ciò avviene soprattutto nelle nefriti lievi aventi il tipo del rene iperemico puro od attenuato, cioè nelle forme che sono di gran

lunga le più comuni: esse anzi guariscono rapidamente col guarire della malattia primitiva.

Anche le nefriti gravi, che hanno la sintomatologia corrispondente ai tipi anatomici dei reni emorragici, dei grossi reni variegati e bianchi, possono guarire del tutto, ma il loro decorso è sempre più lungo e si protrae per settimane e mesi dopo esaurita la malattia primitiva.

La nefrite tifica grave conduce spesso a morte gl' infermi, ma è rarissimo il suo passaggio allo stato cronico. Questo è invece più frequente nella nefrite pneumonica o diplococcica. La difterica ha non di rado un andamento assai prolungato, fino a sei mesi ed un anno e nondimeno, secondo il Leyden, termina per solito con la guarigione. Nelle altre infezioni avviene più di rado che la nefrite grave si faccia cronica.

Ciò invece si verifica con bastante frequenza nella nefrite scarlattinosa: quasi tutti gli autori sono d'accordo su tal punto ed io pure ho veduto esempi nettamente dimostrativi di questo esito.

Quando la nefrite divenga cronica, il decorso ulteriore non è sempre uguale, benchè l'esito ordinario sia la morte: secondo la rapidità del male, la qualità dei sintomi, ecc., si possono per comodo di descrizione stabilire due tipi clinico-anatomici.

In alcuni casi l' albuminuria rimane copiosa, gli edemi si mantengono, vi sono fenomeni d' uremia e l' infermo soccombe in capo a pochi mesi, a uno o due anni al massimo. Alla necroscopia si riscontra in generale il grosso rene bianco, di rado nella varietà puramente degenerativa, più spesso nella sclerotico-degenerativa.

In altri casi l' albuminuria a poco a poco diminuisce; gli edemi scompaiono insieme agli altri sintomi della nefrite; l' individuo sembra godere di buona salute, solo che persiste un' albuminuria lievissima, la quale anche manca transitoriamente

per giorni e per settimane. Diffidate di questi casi perchè quell' albuminuria, per quanto lieve, è l' indizio che le lesioni renali non sono riparate, anzi continuano lentamente, subdolamente a progredire. Se Voi seguirete con attenzione quei malati, vedrete in ultimo svilupparsi l' ipertrofia del ventricolo sinistro; vi accorgerete che di quando in quando sopravvengono lievi fenomeni d' uremia cronica, rappresentati da cefalalgie ostinate, da dispepsie ribelli, da vertigini, da dermatosi croniche ecc.; infine dopo molti anni, dieci, venti e più, potrà accadere la morte per uremia.

In questi casi alla necroscopia si sogliono trovare i reni rimpiccoliti di volume, con la capsula assai aderente; la loro superficie è irregolare per numerose granulazioni e nodulini di colore giallognolo. I solchi che separano questi rilievi sono talora fatti da un tessuto grigiastro; i reni sono pallidi e si chiamano *piccoli reni granulosi bianchi* o *gialli:* altre volte il fondo dei solchi è d' un vivo colore rossastro, avendosi così i *piccoli reni granulosi rossi.* Sulla superficie delle glandule si possono osservare delle piccole cisti le quali però sono meno costanti che nei reni arteriosclerotici. Tagliando il rene, si sente che la sua consistenza è molto più dura dell' ordinario: la corticale è diminuita di spessore.

L' esame microscopico dei reni così alterati dimostra l' esistenza della sclerosi dei glomeruli: essa si ritrova con facilità nei suoi varii periodi, cominciando dal semplice ingrossamento ialino delle pareti vasali con trombosi delle anse fino alla trasformazione completa del glomerulo e della capsula in un nodulo fibroso. Nello stroma intertubulare della corteccia si accertano tutti i fenomeni dell' iperplasia connettivale, dall' infiltrazione fibroblastica alla produzione di larghi anelli fibrosi. A tali fatti si uniscono le alterazioni epiteliali già studiate e lo sviluppo delle note cisti da ritenzione.

Le alterazioni non sono diffuse a tutto il rene: accanto a zone di parenchima malato, se ne trovano delle normali o che mostrano appena i primi segni di malattia. In questi punti non difficilmente si osserva una dilatazione dei tubuli sani, la quale viene attribuita ad una iperfunzione in compenso delle parti distrutte.

Fra il piccolo rene granuloso bianco e rosso non esistono speciali differenze istologiche: solo nel secondo i vasi in alcuni punti sono distesi dal sangue.

LEZIONE OTTAVA

SOMMARIO. — Se i grossi reni bianchi e i piccoli reni granulosi rappresentino stadi più avanzati delle nefriti infettive secondarie. — Perchè una nefrite infettiva acuta divenga cronica. — Nefriti infettive acute primitive. — Nefriti croniche nella tubercolosi, malaria, ecc. — Nefrite della gravidanza: sua patogenesi. — Nefriti primitive acute e croniche.

Io vi ho delineato due tipi di netrite cronica consecutiva all'acuta, ma non voglio crediate che i fatti accadano con quella nettezza schematica che a scopo didattico ho usato con Voi. Anzi vi dichiaro che nel campo anatomo-patologico esiste una serie di alterazioni renali, le quali vanno dai grossi reni ai piccoli reni granulosi e sembrano costituire stadi di passaggio tra le due forme estreme; nel campo clinico si hanno per la sintomatologia casi intermedi tra i due tipi principali.

Noi ci possiamo domandare: questi grossi reni bianchi, questi piccoli reni granulosi, che sul tavolo anatomico noi ritroviamo in individui i quali antecedentemente hanno sofferto di una malattia infettiva accompagnata da nefrite, rappresentano stadi ultimi dell' antico processo renale, oppure sono malattie autonome, venute successivamente, non aventi nulla di comune con l' antica nefrite infettiva secondaria? Il rispondere a simile domanda non sempre è così facile quanto potrebbe a prima giunta sembrare. Senza dubbio se in un individuo, malato di polmonite e nefrite, guarisce la prima mentre la seconda, rivelata dall' albuminuria, dagli edemi, ecc., rimane e conduce a morte

l'infermo dopo pochi mesi, ed alla necroscopia noi troviamo un grosso rene bianco; noi per la continuità non interrotta del processo clinico, abbiamo ragioni fondate per credere che quel grosso rene bianco sia un effetto dell'infezione diplococcica. Del pari se dopo una polmonite, una scarlattina, persiste una lieve albuminuria, per quanto l'infermo offra le apparenze della migliore salute; se tale stato si mantiene per molti anni e la costanza dell'albuminuria fu indubbiamente in questo tempo accertata; se dopo 10-15 anni sopraggiunge la morte ed alla necroscopia si trova il piccolo rene granuloso; anche in questo caso noi abbiamo buone ragioni per ammettere che quello stato del rene sia la continuazione della nefrite pneumonica, scarlattinosa. Pur troppo però i casi chiari sono scarsi. Ordinariamente ci si presentano i malati con una nefrite cronica in corso: interrogando l' anamnesi, noi troviamo una scarlattina, una polmonite, un tifo, superati alcuni anni innanzi. Se non scopriamo altre cause capaci a produrre la nefrite, saremo per ciò giustificati se attribuiremo questa alla pregressa infezione? Non potrebbe invece trattarsi di una nefrite per autointossicazione o di una di quelle nefriti con ignota etiologia, di cui ci occuperemo in breve? La clinica sola è spesso impotente di fronte a certe questioni perchè le malattie umane si svolgono in condizioni troppo complicate per dare la sicurezza scientifica.

Comunque, pure riconoscendo che in molti casi si può rimanere in dubbio nell'attribuire una nefrite ad una pregressa infezione, rimane accertato che le nefriti infettive, al pari delle tossiche, possono presentarsi sotto forme anatomiche diverse, cominciando dal rene iperemico e andando fino all'atrofico granuloso. Ciò posto, noi possiamo domandarci se queste forme siano suscettibili di trasformarsi l'una nell'altra.

Parlando delle nefriti tossiche, noi ci siamo convinti che un

rene iperemico, un grosso rene variegato o bianco potevano terminare in un piccolo rene granuloso; ce ne siamo convinti perchè, chiamando in nostro aiuto l'esperimento, ci fu dato di seguire giorno per giorno il decorso delle lesioni nei reni ed assistere ai cambiamenti patologici che si svolgevano in quelle glandule sotto l'influenza di una causa nota e graduata nella sua intensità. Ma per le nefriti infettive il materiale di cui disponiamo è quasi tutto tolto alla patologia umana, e non ci permette conclusioni altrettanto sicure; nondimeno certi fatti sembrerebbero attestare che il processo renale non differisce nella sua evoluzione da quello proprio delle nefriti tossiche.

Così, quando noi vediamo che in un malato di pneumonite ad una nefrite lieve ne succede adagio adagio una grave, accompagnata da copiosa albuminuria, da edemi, ecc., ed alla necroscopia troviamo il grosso rene bianco, non saremo forse autorizzati ad ammettere che nel periodo della nefrite lieve il rene dovesse presentare quelle lesioni, che l'esperienza ci ha dimostrato proprie di questa forma, e che perciò al grosso rene bianco debba avere preceduto il rene iperemico?

Ecco un altro individuo che è stato colto da nefrite scarlattinosa unita ad anasarca, ematuria, sintomi uremici, ecc.: l'esperienza anatomo-patologica ci farà ammettere dei grossi reni emorragici o variegati. I sintomi uremici a poco a poco si calmano, cessa l'ematuria, ma persistono l'albuminuria copiosa e l'anasarca; dopo 5-6 mesi di tale stato, noi possiamo con ragione supporre che il rene abbia preso l'aspetto del grosso bianco degenerativo. Nel corso di qualche altro mese l'albuminuria diminuisce, gli edemi si dileguano, il malato sembra ristabilito in salute, ma ha poliuria con lieve albuminuria; il cuore s'ipertrofizza. Dopo 5 anni l'individuo muore ed alla necroscopia si trova il piccolo rene granuloso. Questa storia, che ho veduto

svolgere sotto i miei occhi, non ci autorizza ad ammettere che lo stato dei reni sia passato per quelle varie fasi anatomiche che noi sappiamo corrispondenti alle fasi sintomatiche?

Il problema che noi discutiamo ha bisogno di essere portato nel campo sperimentale. Come si sono studiate le molteplici forme di nefrite tossica e graduando la quantità del veleno siamo giunti ad accertare i diversi stadi anatomici a traverso i quali passa la lesione renale; così dovremo studiare negli animali le nefriti diplococciche, tifiche ecc., e adoperando metodicamente sia le culture, sia le tossine, sarà facile produrre lesioni rapide o lente, che c'istruiranno molto più dei casi clinici sull'evoluzione del processo anatomico renale proprio di ciascuna infezione.

Frattanto non oserei accettare nella sua integrità l'opinione sostenuta dal Lecorché e dal Talamon, che il grosso rene variegato possa trasformarsi nel piccolo rene granuloso, non però il grosso rene bianco. Convengo che certi grossi reni bianchi presentano alterazioni così diffuse e gravi da rappresentare per il malato uno stadio terminale, incompatibile con la vita, come un'epatizzazione rossa comprendente la quasi totalità dei due polmoni è in questo senso uno stadio terminale. Vi assicuro però che in certi grossi reni bianchi, le alterazioni istologiche differiscono così poco da quelle di un grosso rene variegato da riuscirne quasi impossibile la distinzione con l'esame microscopico. È dunque ragionevole concedere ad una forma un esito e negarlo all'altra? Per convincervi di quanto vi affermo, dovete soprattutto esaminare i grossi reni bianchi tolti dal cadavere di nefritici morti per una malattia intercorrente, per esempio per una pneumonite, non quelli di nefritici soggiaciuti ai progressi di un lento morbo renale.

Voi mi potreste domandare: perchè una malattia infettiva

guarita è capace di lasciare alterazioni renali, le quali continuano il loro corso? perchè guarita la polmonite e la scarlattina, la nefrite che le ha accompagnate non guarisce essa pure? È una domanda che molte volte io pure mi sono posto senza giungere a risolverla in modo soddisfacente. Del resto è questo un fatto non nuovo nella patologia delle malattie infettive. Così noi vediamo svilupparsi certe paralisi molto tempo dopo vinta la difterite; sappiamo per l'esperienze del Bouchard, dello Charrin, ecc., che può manifestarsi una paraplegia nei conigli molto tempo dopo avere superato l'infezione cagionata dal bacillo piocianeo; vediamo ogni dì nei laboratori gli animali che hanno sopravvissuto ad una infezione o ad una intossicazione batterica sperimentale soccombere dopo settimane e mesi per lento marasmo. Questi fatti ci mostrano come l'azione delle tossine possa prolungarsi nell'organismo anche quando la loro produzione sia cessata, o quando vi siano state introdotte in una sola volta a dose non immediatamente mortale. In questa categoria di fatti troverebbero il loro posto le nefriti infettive divenute croniche, benchè per esse si potrebbe fare un' altra supposizione. Voi sapete che certi prodotti del ricambio materiale, anche l' urea o l' acido urico se troppo copiosi, riescono patogeni per i reni sani. Ora, quando un rene fosse già alterato dalle tossine batteriche, non potrebbero questi stessi prodotti, anche in quantità normale, bastare per mantenere ed aggravare una nefrite già sviluppata? Se ciò non accade in tutti i casi, non sarebbe forse da spiegare, supponendo che la nefrite tossinica potesse persistere per cause tanto lievi solo quando avesse raggiunto un certo grado d' intensità?

Siccome la via più sicura in scienza è di passare dal più noto al meno noto, così finora abbiamo studiato gruppi di ne-

frite la cui etiologia ci era manifesta, di cui potevamo seguire con maggiore o minore sicurezza le fasi anatomo-patologiche; rimangono ora a considerare altri gruppi sui quali le nostre cognizioni sono per un lato o per l'altro addirittura elementari e sui quali perciò dovrò mantenermi nella più grande riserva.

Vi sono delle nefriti in apparenza primitive, che insorgono senza causa apparente, ora sotto forma di casi sporadici, ora raggruppate in piccoli focolai epidemici. Il loro inizio è brusco: presentano tra i sintomi principali oliguria, ematuria, albuminuria copiosa, edemi, uremia. Bamberger, Aufrecht, Litten, Babes, Cornil, Mircoli, Mannaberg, Letzerich, Jeanselme, Pansini ecc., hanno descritto casi di tal genere ed hanno anche eseguito ricerche batteriologiche. Il Mircoli col solo esame istologico trovò nel rene de' batteri ovoidali o a bastoncino; il Mannaberg coltivò dalle orine uno strettococco, il Letzerich un bacillo, il Jeanselme il *bacterium coli comm.*, il Pansini il diplococco lanceolato capsulato.[1] Le alterazioni anatomiche nei casi acutissimi sono rappresentate dai reni emorragici e dal grosso rene variegato; nei casi a decorso più lungo dal grosso rene bianco molle. Riguardo all' etiologia, le ricerche batteriologiche pubblicate, il presentarsi del male in piccole epidemie, attestano che la nefrite ha natura infettiva e che l' etiologia è multipla, perchè sarebbero molti i batteri i quali si dimostrerebbero capaci di ledere in modo primitivo le glandule renali. Per me è anche indubitabile che queste *nefriti infettive primitive* sono d' origine ematogena: il loro decorso clinico, i reperti anatomici noti, che dimostrano le lesioni localizzate nella corticale, ne fanno testimonianza. Il loro esito, oltre la morte

---

[1] Dopo fatte queste lezioni, il dott. Baduel ha riferito (*Rif. med.*, agosto 1894) un caso dovuto allo stafilococco piogeno albo; un caso simile verrà pubblicato dal mio Aiuto dott. Dessy.

e la guarigione, può essere il passaggio allo stato cronico, ed in tal caso, secondo la durata della malattia, si giungerà al grosso rene duro o al piccolo rene granuloso, nello stesso modo da noi studiato a proposito delle nefriti croniche consecutive alle infettive secondarie acute.

Durante certe malattie croniche, come la tubercolosi, la malaria, la sifilide, le suppurazioni prolungate ecc., si possono sviluppare delle nefriti, le quali hanno un decorso lento, sono accompagnate da forte albuminuria e da edemi. Dopo pochi mesi, un anno, due, in parte per la complicanza renale, in parte per la malattia primitiva, avviene la morte. Alla necroscopia si trova il grosso rene bianco nella varietà degenerativa o sclerotico-degenerativa, spesso associata alla degenerazione amiloide.

Qual'è l' origine di queste nefriti? sono dovute al medesimo germe infettivo che ha prodotto la malattia primitiva? oppure sono da attribuire ad infezioni secondarie accidentali, così facili nelle tubercolosi ulcerative, nelle suppurazioni comunicanti con l' atmosfera? oppure sono l' effetto di una vera autointossicazione per anormali processi del ricambio materiale alterato in seguito a quelle malattie, che hanno a comune di cagionare una lenta a grave cachessia? Non sono in grado di rispondervi in modo adeguato, benchè propenda forse ad ammettere l' ultima ipotesi, in grazia specialmente della frequenza con cui alla nefrite si unisce la degenerazione amiloide.

Perchè in questi casi si ritrova il grosso rene bianco e mai il piccolo rene granuloso? Forse queste speciali nefriti non sono suscettibili di passare al raggrinzamento? Ed anche su tal punto non posso rispondervi, ignorando l' etiologia ed il decorso della malattia renale. Però osservo che il grosso rene

sclerotico-degenerativo, così facile in questi casi, accenna già ad un'incipiente iperplasia connettivale. Non si potrebbe supporre che, a causa della malattia primitiva, la vita dell'infermo si spengesse troppo presto, in un periodo troppo più breve di quello necessario per raggiungere lo stadio atrofico?

Un'altra forma speciale è la *nefrite della gravidanza.* Ben inteso che non ogni nefrite, la quale si osservi in una gravida, appartiene a questo gruppo. Non vi appartiene una nefrite preesistente che cominci a rivelarsi nel periodo della gestazione; non una nefrite che, in conseguenza di una malattia infettiva, si sviluppasse in una donna incinta. Con tale denominazione si vuole designare una nefrite, la quale senza causa apparente si sviluppa nelle gravide, con più frequenza nelle primipare che nelle multipare; ha un inizio insidioso; i suoi sintomi si aggravano progressivamente con l'inoltrarsi della gravidanza; quando l'utero abbia raggiunto un certo volume, sopravviene con facilità l'eclampsia coincidente con l'oliguria e l'anuria; vi è rapido miglioramento dopo il parto. Le alterazioni anatomiche, tanto macroscopiche che microscopiche, sono quelle del grosso rene bianco degenerativo, anzi le degenerazioni e necrosi degli epiteli sono in modo singolare estese e profonde.

In qual maniera può la gravidanza determinare la nefrite? E una questione molto discussa e non ancora risoluta: io ve l'accenno in poche parole. Alcuni hanno attribuito la nefrite alla compressione esercitata dall'utero gravido o sulle vene o sull'arterie renali o sugli ureteri o contemporaneamente su tutte queste parti. Io considero come inverosimili tali teorie per diverse ragioni: prima di tutto perchè molte volte tumori addominali anche più grossi di un utero gravido non danno nefrite; poi perchè questa si può osservare fino dai primi mesi

della gravidanza quando l' utero è sempre piccolo; finalmente perchè nel rene mancano tutte le alterazioni proprie o dell'ischemia arteriosa o della stasi venosa o della compressione degli ureteri. Infatti le alterazioni istologiche hanno carattere eminentemente degenerativo; sono ugualmente diffuse in ambedue i reni; occupano la corticale a preferenza delle piramidi; non si osservano modificazioni circolatorie. Se la malattia fosse sotto la dipendenza di una ischemia arteriosa, bisognerebbe supporre una compressione uniforme, uguale sopra ambedue le arterie renali e ciò è poco conciliabile con la loro posizione per riguardo all' utero e con l' elevata pressione del sangue contenutovi; poi le lesioni nutritive non si limiterebbero alla corticale, ma dovrebbero invadere in modo uguale le piramidi; infine le lesioni epiteliali sono troppo intense per essere spiegabili con una ischemia, la quale non determinerebbe alcuna alterazione nutritiva nello stroma. Tanto meno possiamo attribuire la nefrite alla stasi: ricordatevi le alterazioni proprie dei reni cardiaci e vedrete che nessuna somiglianza esiste con quelle della nefrite che ora studiamo. Per ultimo è impossibile riferirla alla compressione degli ureteri, poichè il carattere costante, tipico, delle nefriti ascendenti è di cominciare e di essere più intense nelle piramidi per diffondersi solo secondariamente alla corteccia. Se in qualche caso di nefrite delle gravide si è trovata una lieve dilatazione degli ureteri, fa d' uopo considerare questa come una lesione accessoria, aggiunta alla nefrite.

Il localizzarsi delle alterazioni nella corticale; il vedere che occupano gli epiteli funzionanti dei tubuli contorti, delle anse larghe del Henle, dei tubuli intermedi; la compartecipazione dei glomeruli rivelata dalla copiosa albuminuria; dimostrano che la nefrite della gravidanza ha origine ematogena. Ciò po-

sto, le possibilità si riducono a due: la nefrite è tossica o infettiva. Disgraziatamente, per risolvere il problema, manca qualunque dato. Se è infettiva, qual' è la infezione? se tossica, donde proviene il veleno? Certamente, noi sappiamo che nelle gravide i processi nutritivi cellulari si compiono in un modo anomalo, come viene dimostrato per esempio dall' urea che nel loro sangue circola in quantità assai maggiore del normale. Potrebbero questi prodotti anormali o troppo abbondanti nell' attraversare il rene produrvi alterazioni? Ma in tal caso la nefrite dovrebbe essere più comune di quello che in realtà non sia. È anche provato che alla nefrite da gravidanza si accompagnano spesso alterazioni placentari consistenti specialmente negl' *infarti bianchi;* che esiste tra loro un vero parallelismo. Potrebbe la nefrite essere prodotta da sostanze tossiche provenienti dalla placenta malata? oppure le medesime cause che determinano il processo placentare non potrebbero agire anche sui reni?

È inutile perdersi nelle ipotesi: noi dobbiamo ammettere che la nefrite delle gravide ha origine ematogena, ma sulle cause tossiche o infettive che la producono niente sappiamo dire.

L' esito di questa nefrite è spesso la morte; può anche guarire o passare allo stato cronico. Per certe osservazioni, alcune delle quali dovute al Leyden, sembra che nell' ultima evenienza si possa finire col raggrinzamento del rene, che diviene piccolo e granuloso. Anche in questa forma quindi il processo anatomico renale sarebbe capace di passare per i diversi stadi già noti.

Noi abbiamo un gruppo di nefriti che hanno decorso acuto, insorgono improvvisamente senza cause apprezzabili o al più sono precedute dalle così dette cause reumatizzanti; sono ca-

ratterizzate da edemi, orine scarse, albuminose, sanguinolenti. Quando conducono alla morte in breve tempo, si trovano i reni del tipo emorragico o del grosso variegato; se la vita si prolunga, si osserva il grosso rene bianco. Quale sia l' etiologia di questo gruppo è ignoto. I raffreddamenti, tanto spesso invocati, non sono evidentemente che cause occasionali, come per la polmonite. Io credo che queste nefriti siano infettive e che col progredire delle ricerche dovranno tutte rientrare nel gruppo già ricordato delle *nefriti infettive primitive.* Finchè però ciò non sia dimostrato, è necessario farne un gruppo provvisorio sotto il nome generico di *nefriti primitive acute.*

Queste nefriti possono, come vedemmo, avere per esito la morte; possono anche guarire o passare allo stato cronico. Nell' ultimo caso si verificano le medesime possibilità ricordate a proposito delle nefriti croniche consecutive alle infettive acute secondarie e primitive; si termina cioè col grosso rene duro o col piccolo rene granuloso secondo la durata della malattia.

Esiste infine un ultimo gruppo di nefriti, caratterizzato dal decorso cronico e dalla mancanza di qualunque causa valevole oggi a spiegarne l' origine. I casi relativi hanno un andamento analogo a quello accennatovi per le nefriti croniche, che succedono alle infettive acute secondarie e primitive. Si ha cioè un tipo a andamento continuo o quasi, relativamente rapido, che ha per substrato anatomico il grosso rene bianco molle e duro; si ha un tipo a lungo decorso, con oscura sintomatologia, nel quale predomina il piccolo rene granuloso. Faccio questa distinzione con la solita riserva: ma essa è abbastanza reale, perchè pochi anni or sono si credesse di fondare solo su lei la classazione delle nefriti.

Quale sia la causa di tali nefriti, ve l' ho già detto, noi

lo ignoriamo affatto. Sono tossiche? sono infettive? Per esse potrebbe valere la dottrina del Semmola. Secondo il Patologo napoletano esisterebbe come fatto primo un' alterazione molecolare dell' albumina circolante, per cui essa diffonderebbe a traverso le pareti dei vasi glomerulari in modo simile all' albumina dell' uovo iniettata nei vasi: il passaggio continuo dell' albumina alterata determinerebbe la nefrite, la quale sarebbe quindi una forma da autointossicazione. Il Semmola ha cercato di appoggiare la sua teoria con esperimenti, dimostrando cioè che l' albumina dei nefritici è in realtà diversa dalla normale; che iniettata in circolo passa nelle orine; che le iniezioni ripetute determinano la nefrite. Le sue esperienze non sono state confermate, anzi altri ripetendole avrebbero ottenuto resultati contrarii.

Noi dunque non possiamo oggi fare alcuna supposizione sulle cause delle nefriti appartenenti a questo gruppo, che in via provvisoria può chiamarsi di *nefriti primitive croniche*. È probabile che esso non abbia un' etiologia unica, ma piuttosto molteplice. Voglio però ammonirvi di non confondere con i piccoli reni granulosi propri di questo gruppo i reni arteriosclerotici. Ciò non sempre è accaduto, e sotto il nome di *nefrite interstiziale cronica* si sono accolte anche le lesioni prodotte dall' arteriosclerosi. Eliminando le ultime, credo che il numero dei piccoli reni granulosi con ignota etiologia si assottiglierebbe molto.

L' aspetto diverso sotto il quale si presenta in questo gruppo la lesione renale, sta ad indicare una diversità nel processo patologico o semplicemente uno stadio diverso? in altre parole, i casi caratterizzati del grosso rene bianco saranno etiologicamente differenti da quelli rappresentati dal piccolo rene granuloso? Se noi volessimo emettere un giudizio fondandoci

sul materiale anatomo-patologico, ci esporremmo a errori grossolani: bisogna attendere che sia rischiarata la questione etiologica. Del resto se le nefriti per cantaridina, per piombo, gottose, infettive secondarie, per gravidanza ecc. presentano, secondo la durata del processo renale, i tre tipi anatomici del rene, iperemico, grosso bianco, piccolo granuloso, non vedo motivi per negare che lo stesso possa accadere per la nefrite o le nefriti appartenenti al gruppo delle *croniche primitive.*

LEZIONE NONA

SOMMARIO. — Considerazioni generali sulle nefriti ematogene e sul processo nefritico locale. — Parte che la flogosi prende nelle nefriti. — Rapporti tra le lesioni renali e i sintomi delle nefriti. — Gli esiti delle nefriti: come debba considerarsi l'iperplasia connettivale nelle nefriti croniche. — Classazione delle nefriti: cosa debba pensarsi dei nomi di nefrite parenchimatosa e interstiziale. — Classazione fondata sull'etiologia.

Dopo avere studiato i diversi gruppi nei quali può scindersi quel complesso clinico ed anatomico, cui si dà il nome di *Morbo del Bright*, voglio brevemente discutere con Voi alcune questioni generali riferibili a tutte le nefriti ematogene.

Come già abbiamo più volte veduto, le nefriti ematogene dipendono sempre dall'azione di un veleno, che trasportato col sangue nei reni viene da questi eliminato; sono sempre dunque nefriti tossiche, poichè anche nell'infettive sono in ultima analisi le tossine quelle che producono le alterazioni renali. Il processo morboso locale, salvo differenze più o meno importanti nei dettagli, è nelle sue grandi linee uniforme, qualunque sia la causa determinante la malattia. I primi elementi anatomici che sembrano attaccati dalle sostanze tossiche sono gli epiteli dei tubuli contorti e delle parti larghe delle anse del Henle: le lesioni che ne resultano sono d'indole degenerativa. Di questo fatto noi ci siamo assicurati nelle nefriti per cantaridina, per piombo, nelle infettive secondarie acute e noi lo possiamo con ragione attribuire all'azione che nel loro passaggio a traverso quelle cellule

esercitano le sostanze tossiche nell'atto della loro eliminazione. Successivamente rimangono alterati i glomeruli, nei quali, se possono talora mancare i fenomeni vasomotorii, i degenerativi esistono sempre quando si trovi albumina nell'orine. Questi varii fatti patologici possono in non pochi casi comporre l'intero processo nefritico, senza essere accompagnati da traccia di flogosi. E invero manca ogni segno di emigrazione leucocitica nello stroma; la glomerulite ha il tipo della desquamativa; nelle capsule e nei tubuli esistono rari globuli rossi, rarissimi leucociti; nelle orine albuminose sono rari gli elementi morfologici del sangue e ad ogni modo l'emazie prevalgono molto in numero sui globuli bianchi. Su qual fatto appoggiarsi per ammettere la flogosi? In certi grossi reni bianchi, nelle nefriti delle gravide, quali sono i fenomeni d'infiammazione? Noi possiamo dunque concludere che in certe nefriti il processo renale ha carattere puramente degenerativo, non flogistico.

In altri casi invece l'infiammazione è manifesta e dalla semplice glomerulite essudativa giunge fino al grosso rene linfomatoso; però i fatti infiammatorii sembrano gli ultimi a comparire e rimangono in seconda linea di fronte ai degenerativi, soprattutto di fronte a quelli che risiedono negli epiteli tubulari.

Questa triplice serie di fenomeni, *degenerativi*, *vasomotorii*, *flogistici*, si combinano tra loro in vario modo e dal loro aggruppamento derivano i diversi tipi, sotto i quali si presenta la malattia renale. Le numerose sostanze tossiche che cagionano le nefriti non producono tutte con uguale intensità i fenomeni stessi; anzi alcune, per esempio la cantaridina e le tossine diplococciche, determinano con facilità i fenomeni vasomotorii, mentre il sublimato ed il virus scarlattinoso sono causa di forti e pronte degenerazioni. Una stessa sostanza poi secondo la dose

darà luogo con maggiore o minore facilità a certi fenomeni: anche con la cantaridina usata a dosi piccolissime, si possono evitare quasi interamente i fenomeni vasomotorii.

Mentre per un lato dalla qualità e dose del veleno dipende il tipo anatomico renale, dall'altro è anche sotto l'influenza della durata d'azione della causa patogena. Così i fenomeni vasomotorii ed emorragici sono più intensi nei casi recenti; nei più antichi predominano le degenerazioni cellulari.

La ristrettezza del tempo m'impedisce di entrare nel campo così fecondo ed attraente dei rapporti che legano le lesioni locali con l'alterata funzione renale. Vi bastino su tale proposito pochi accenni.

Alle alterazioni del glomerulo si deve riferire l'albuminuria: dal glomerulo anche provengono i globuli rossi e bianchi che si ritrovanó nelle orine. — L'oliguria e anuria hanno origine complessa: in parte esse dipendono dalla diminuita pressione sanguigna; in parte forse dalle modificazioni delle pareti vasali nel glomerulo, che limitano la secrezione acquosa; in parte dall'impermeabilità dei glomeruli per la tumefazione degli endoteli, la trombosi, ecc; in parte dalla compressione che sul glomerulo esercitano i liquidi e gli elementi cellulari raccolti nella cavità della capsula. — Le lesioni degli epiteli funzionanti impediscono l'eliminazione dei materiali componenti l'orina, urea, acido urico, ecc., che per loro mezzo vengono secreti: il loro trattenimento nel sangue è causa dell'avvelenamento uremico.

Se le lesioni renali non saranno così estese e profonde da riuscire incompatibili con la vita, potrà ottenersi la guarigione in seguito ad un processo di rigenerazione degli elementi anatomici alterati. Però è facile che qualche parte del parenchima sia ormai troppo lesa per una *restitutio ad integrum:* in quel punto si sviluppa una iperplasia connettivale che sostituisce il tessuto

glandulare distrutto; si ha cioè una *cicatrice*, le cui traccie indelebili rimangono sotto forma di piccoli infossamenti irregolari, raggrinzati, fibrosi, che con più facilità si riconoscono sulla superficie del rene.

Quando la nefrite passa allo stato cronico, si manifesta nel rene una iperplasia connettivale, che, dal grosso rene duro giunge al piccolo rene granuloso. È essa pure l'effetto dell'azione locale del veleno? È da dubitarne, almeno nella generalità dei casi. Se negli altri tessuti noi studiamo le conseguenze ultime di un'azione locale tossica, troveremo un processo di rigenerazione, il quale di rado si estende a tutti gli elementi anatomici, più spesso rimane limitato alla neoformazione connettivale, alla produzione cioè d'una *cicatrice*. Or bene, a me sembra che in modo analogo si possa considerare nel rene l'iperplasia connettivale che costituisce l'ultimo stadio della nefrite. In seguito alla distruzione dell'elemento glandulare si svolge nel rene un processo rigenerativo, il quale rimane limitato allo stroma connettivale, forse perchè gli epiteli erano troppo alterati: si ha così una *cicatrice*, la quale è *diffusa* e non *localizzata*, perchè diffusa e non localizzata era la distruzione dell'elemento glandulare. Si avrebbe dunque in modo più esteso il medesimo esito che momenti fa v'indicavo avvenire in molte nefriti che terminano con la guarigione. Non possiamo, nè dobbiamo però negare che in certi casi l'iperplasia connettivale sia l'effetto diretto d'uno stimolo nutritivo esercitato da alcuni veleni sulle cellule del connettivo. Non vediamo forse le tossine tubercolari essere capaci di determinare una vera neoformazione?

In queste lezioni mi sono sforzato di dimostrarvi come il Morbo del Bright, la Nefrite, non sia una malattia unica e sempre uguale, al pari dell'ileotifo, della pneumonite fibri-

nosa; ma come sia invece un complesso assai numeroso d' individualità patologiche, che secondo la loro affinità debbono riunirsi in gruppi diversi.

Nel costituire le individualità e i gruppi non ho seguíto nè il criterio clinico, nè l' anatomo-patologico: il primo sarebbe troppo empirico per riuscire scientifico, il secondo ha ormai fatto le sue prove senza grandi resultati. Come sempre, ho preso per guida il criterio etiologico, dolente che lo stato attuale della scienza non mi permettesse di averlo sempre in aiuto.

Senza dubbio la divisione etiologica delle nefriti non è cosa nuova, ma se Voi leggete le opere di chi l' ha adottata, vi accorgerete facilmente quanto essa sia oscurata e quasi paralizzata da pregiudizii anatomo-patologici. Mi spiego.

Il fatto che fino dal Bright massimamente colpì i Patologi fu l' aspetto diverso sotto il quale si presentavano i reni. Il rene iperemico, il grosso variegato, il grosso bianco, il piccolo granuloso bianco, il piccolo granuloso rosso, indicavano processi patologici diversi o stadi differenti d' una sola malattia? Ecco il grande problema che affaticò le menti e che fu in modo così vario risoluto dai varii indagatori.

Per sciogliere la questione si accumulò un immenso materiale anatomo-patologico. Ciò servì senza dubbio a illustrare nei suoi particolari più minuti il processo locale nei reni, ma relativamente al problema della natura e classazione delle nefriti gli sforzi rimasero sterili. Con le sole ricerche anatomo-patologiche noi troviamo gli effetti morbosi sui visceri, ma spesso ci sfugge la causa che li produsse; noi impariamo gli stadi, spesso ultimi, della malattia senza giungere a ricostruirne l' intero processo; siamo esposti a riunire fatti per loro natura disparati e a separarne altri tra loro riuniti da un comune vin-

colo d'origine. Perciò gli studii anatomo-patologici, presi per guida esclusiva, non potevano recare la luce: furono anzi in un certo senso di danno, perchè per la loro veste scientifica sembrarono avere risoluto il problema e crearono delle divisioni artificiali, dalle quali ancora la Patologia non si è liberata. Ne avete un esempio nelle denominazioni così inesatte e così comuni di *nefrite parenchimatosa* ed *interstiziale.*

Affinchè gli oscuri problemi relativi al Morbo del Bright si rischiarassero, era necessario indagare se i casi ad esso appartenenti avessero o no una comune etiologia. Le ricerche degli ultimi anni hanno dimostrato che le cause erano svariatissime. Oltre le alterazioni renali venute per una malattia delle arterie, abbiamo le nefriti tossiche, le infettive; nelle quali poi noi dobbiamo distinguere un infinito numero d'individualità secondo il genere del veleno e secondo il germe specifico che le ha prodotte.

Di fronte a sì grande conquista della scienza moderna, cosa rimane a fare? Abbandonare le antiche classazioni e studiare in modo analitico tutte le singole individualità. Dobbiamo prendere in esame la nefrite saturnina, la mercuriale ecc.; la gottosa ecc.; la diplococcica, la tifica, la difterica, la piococcica ecc.; dobbiamo sforzarci di attribuire ad ogni individualità il quadro sintomatico, anatomo-patologico ecc., che le si compete; e quando avremo raccolto la storia completa delle singole nefriti, vedremo in qual guisa sia più utile raggrupparle per comodo di descrizione didattica.

Continuando col metodo attuale a dividere le nefriti in parenchimatose acute, parenchimatose croniche e interstiziali, noi rimaniamo nel falso e nel convenzionale. Questi nomi prima di tutto sono scientificamente inesatti. Cosa significa *nefrite parenchimatosa* e *interstiziale?* Nel linguaggio Virchowiano ne-

frite parenchimatosa si avrebbe quando la flogosi si circoscrive negli epiteli che proliferano; interstiziale quando si limita allo stroma connettivo, le cui cellule entrano in attività proliferativa. Ma un simile concetto della flogosi oggi è completamente abbandonato: sotto gli stimoli flogistici gli epiteli degenerano; la moltiplicazione delle cellule connettive è un fenomeno di rigenerazione e non di flogosi. Dunque usando i nomi di *nefrite parenchimatosa* ed *interstiziale* sappiamo di essere fuori della verità; li adoperiamo in mòdo convenzionale, invece delle denominazioni di *grosso rene bianco* o *variegato*, di *piccolo rene granuloso*, che sarebbero molto più proprie, perchè scolpiscono le apparenze patologiche del rene senza pregiudicarne la natura.

Anche per il lato clinico l'uso di quei nomi è di una comodità oltremodo illusoria. Nessun dubbio oggi esiste che una nefrite, per esempio quella da sublimato, la diplococcica ecc. possa rivestire le apparenze cliniche ed anatomiche della nefrite parenchimatosa e dell' interstiziale, che possa cioè iniziarsi sotto la forma di parenchimatosa acuta per divenire poi interstiziale. Ed ecco che per conoscere la storia d' una malattia etiologicamente unica, Voi siete costretti a consultare capitoli diversi di patologia! Di più, la nefrite parenchimatosa della scarlattina è forse clinicamente identica alla difterica o alla mercuriale? la nefrite parenchimatosa acuta primitiva è forse identica alle parenchimatose acute secondarie alle infezioni?

Riconosco volentieri che forse lo stato odierno della scienza non permetterebbe di attuare interamente quell' ideale che ho dinanzi agli occhi; ma vorrei che almeno si cercasse con ogni sforzo di raggiungerlo. Intanto fa di mestiere studiare le singole nefriti nei loro gruppi etiologici, servendoci soprattutto dello sperimento, col quale otterremo malattie più semplici, meno complicate delle naturali.

Ed ora, terminando, vi riassumo in un quadro sinottico la classazione delle nefriti che abbiamo finora seguito.

- **Cirrosi renali**
  - vascolari ..... { *venose*, *arteriose*;
  - meccaniche o idronefrotiche.
- **Nefriti purulente**
  - per diffusione linfatica;
  - ematogene;
  - ascendenti ..... { *semplici*, *pionefrotiche*.
- **Nefriti ematogene**
  - tossiche
    - eterointossicazioni { *cantaridi*, *piombo*, *sublimato*, *ecc.*;
    - autointossicazioni { *gotta*, *diabete*, *intossicazioni epatiche*, *ece.*;
  - infettive o tossiniche
    - secondarie ..... { *diplococciche*, *tifiche*, *scarlattinose*, *difteriche*, *ecc.*;
    - primitive;
  - croniche secondarie ..... { *tubercolosi*, *sifilide*, *suppurazioni*, *malaria*, *ecc.*;
  - della gravidanza;
  - primitive ..... { *acute* (*infettive?*), *croniche*.

Disgraziatamente, come già sapete, nella classazione non ho potuto rimanere sempre fedele al criterio etiologico, perchè esistono ancora alcuni gruppi di nefriti le cui cause ci sono del tutto ignote. Perciò è questa una classazione provvisoria:

mi auguro che col progredire delle ricerche venga presto sostituita dalla definitiva.

Sono stato incerto se dovessi riunire in una sola classe le nefriti *ascendenti* per opporle all' *ematogene.* Una distinzione simile sarebbe assai giustificata, sia a causa della via diversa seguita dagli agenti patogeni per giungere al rene, sia per la diversa sede del processo morboso nel rene. Ma dopo averci ben pensato, ho finito per respingere tale divisione, perchè mi costringeva a separare fatti tra loro molto affini, come per esempio le infiammazioni purulente. D' altra parte mi è sembrato che in una classazione fosse forse più utile avere riguardo alla qualità del processo morboso, piuttosto che alla via tenuta dagli agenti patogeni per giungere in un organo.